

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 217**

51 Int. Cl.:

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 237/14 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2014 E 17175464 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3290407**

54 Título: **Inhibidores de bromodominio**

30 Prioridad:

18.10.2013 US 201361893133 P

24.01.2014 US 201461931467 P

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

24.07.2020

73 Titular/es:

**CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC (100.0%)
9393 Towne Centre Drive, Suite 110
San Diego CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**BENNETT, MICHAEL, JOHN;
BETANCORT, JUAN, MANUEL;
BOLOOR, AMOGH;
KALDOR, STEPHEN, W.;
STAFFORD, JEFFREY, ALAN y
VEAL, JAMES, MARVIN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 775 217 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de bromodominio

Antecedentes

5 El documento WO 2013/027168 A1 describe compuestos heterocíclicos como inhibidores de bromodominio. El documento WO 2011/054848 A1 describe compuestos de tetrahydroquinolina como inhibidores de bromodominio. El documento WO 2004/058729 A1 y el documento WO 03/097613 A1 describen derivados de piridazin-3(2H)-ona para la inhibición de fosfodiesterasa 4.

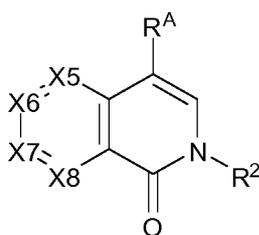
Existe una necesidad en la materia de un tratamiento eficaz del cáncer y de la enfermedad neoplásica.

Breve resumen de la invención

10 En el presente documento se proporcionan compuestos derivados de heterocíclicos sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y composiciones en cuestión son útiles para la regulación epigenética mediante la inhibición del reconocimiento mediado por bromodominio de las regiones de proteínas de acetil lisina, tales como las histonas. Además, los compuestos y composiciones en cuestión son útiles para el tratamiento del cáncer, tal como carcinoma de línea media NUT, linfoma de Burkitt, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma, y similares. Los compuestos de derivados heterocíclicos sustituidos descritos en el presente documento se basan en isoquinolinonas y estructuras heterocíclicas relacionadas. Dichas isoquinolinonas y estructuras heterocíclicas relacionadas se sustituyen en la posición 4 con un grupo tal como un arilo, un heteroarilo y similares, y en el átomo de nitrógeno de la isoquinolinona o estructura heterocíclica relacionada con un pequeño grupo alquilo, tal como un grupo metilo.

15

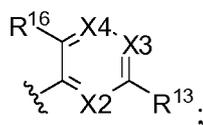
20 Se desvela un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (I)

en la que,

25 R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;
 X5 es C-R⁵ o N;
 X6 es C-R⁶ o N;
 X7 es C-R⁷ o N;
 X8 es C-R⁸ o N; en la que no más de dos de X5, X6, X7 o X8 pueden ser N;
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona
 30 independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona
 35 independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 40 R⁸ es hidrógeno, halógeno o alquilo;
 R^A es



45 X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
 R¹³ es -Y-Z;
 Y se selecciona entre un enlace, -CH₂-, -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{CON}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{CO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{CON}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{COR}^{21}$, $-\text{COR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$ o $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_3\text{R}^{21}$;

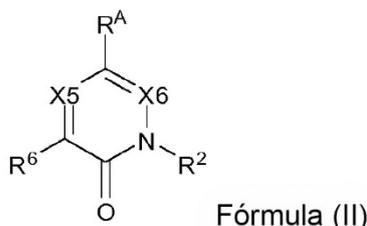
X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi; X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, -CN o alcoxi;

5 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y

10 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

15 R² es alquilo, cicloalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

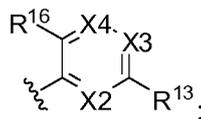
X6 es C-H o N;

X5 es C-R⁵ o N; con la condición de que si X6 es N, entonces X5 es C-R⁵ y si X5 es N, entonces X6 es CH;

20 R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, alcoxi, -S-alquilo, cicloalquilalcoxi, heterociclilo, aralcoxi, heteroariloxi, ariloxi, alquiniloxi o -N(H)COalquilo;

25 R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

30 Z se selecciona entre $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{CON}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{CO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{CON}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{COR}^{21}$, $-\text{COR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$ o $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_3\text{R}^{21}$;

X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

35 X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterociciloxi, heteroarilalquiloxi o alquiniloxi; R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, -N(H)COX o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² se selecciona independientemente entre

40 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y con la condición de que cuando X6 es N, entonces R⁵ y R⁶ no son hidrógeno.

Se desvela una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Se desvela un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un, una", "y" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de dichos agentes y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y sus equivalentes conocidos para los expertos en la técnica, etc. Cuando se usan intervalos en el presente documento para propiedades físicas, tales como peso molecular o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, pretenden incluirse todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas de los mismos. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y las expresiones relacionadas tales como "comprender" o "comprende" o "tener" o "que incluye") no pretende excluir que en otras realizaciones determinadas, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso o similares, descrita en el presente documento, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

Definiciones

Tal como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los términos siguientes tienen los significados indicados a continuación.

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxa" se refiere al radical $-O-$.

"Oxo" se refiere al radical $=O$.

"Tioxo" se refiere al radical $=S$.

"Imino" se refiere al radical $=N-H$.

"Oximo" se refiere al radical $=N-OH$.

"Hidrazino" se refiere al radical $=N-NH_2$.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{15}). En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{13}). En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_8). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_5). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_4). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_3). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_2). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C_1). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_5-C_{15}). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_3-C_5). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (n-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*isobut*ilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), 1-pentilo (n-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tO-R^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicliilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicliilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Alcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-alquilo, en el que el alquilo es una cadena de alquilo como se ha definido anteriormente.

"Alqueniilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alqueniilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alqueniilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alqueniilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alqueniilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes siguientes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenilo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. En determinadas realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₃-C₅). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenilo está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. En determinadas realizaciones, un alquinileno comprende de dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₈). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₄). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₃). En otras realizaciones, un alquinileno comprende dos átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₃-C₅). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena alquinileno está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes siguientes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicliclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclicilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Ariilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, contiene únicamente hidrógeno y carbono, de cinco a dieciocho átomos de carbono, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizado (4n+2) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos a partir del cual se derivan los grupos arilo incluye, pero sin limitación, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, carbociclicilo opcionalmente sustituido, carbocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclicilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclicilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula -R^c-arilo en la que R^c es una cadena de alqueno tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alqueno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para una cadena de alqueno. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

"Aralqueno" se refiere a un radical de fórmula -R^d-arilo en la que R^d es una cadena de alqueno tal como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralqueno está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alqueno del radical aralqueno está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo alqueno.

"Aralquino" se refiere a un radical de fórmula -R^e-arilo, en la que R^e es una cadena de alquinileno tal como se ha definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquino está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquino está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.

"Aralcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O-R^c$ -arilo en la que R^c es una cadena de alquileo tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

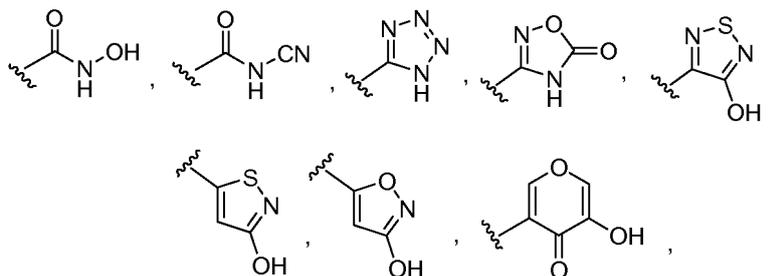
"Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático estable, monocíclico o policíclico, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, el cual incluye sistemas de anillo condensados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclo puede ser saturado, (es decir, que contiene solamente enlaces C-C sencillos) o insaturado (es decir, que contiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces.) Un radical carbociclilo completamente saturado se denomina también "cicloalquilo". Algunos ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado se denomina también "cicloalqueno". Algunos ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Algunos radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclilo" pretende incluir radicales carbociclico que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada y R^c es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Carbociclicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -carbociclilo en la que R^c es una cadena de alquileo tal como se ha definido anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos tal como se ha definido anteriormente.

"Carbociclicilalcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O-R^c$ -carbociclilo en la que R^c es una cadena de alquileo tal como se ha definido anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos tal como se ha definido anteriormente.

"Carbociclicilalquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -carbociclilo, en la que R^c es una cadena de alquileo tal como se ha definido anteriormente. La parte carbociclilo del radical carbociclicilalquinilo está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo carbociclilo. En algunas realizaciones el grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. La parte de la cadena de alquileo del radical carbociclicilalquinilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para la cadena alquileo.

Tal como se usa en el presente documento, "bioisómero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o resto que muestra propiedades físicas, biológicas y/o químicas como un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen, pero sin limitación,



y similares.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo sustituyentes.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se han definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluoro, tal como se han definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte de alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo tal como se han definido anteriormente, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heterocicliclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo N-enlazado" se refiere a un radical heterociclilo tal como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido tal como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales N-heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo C-enlazado" se refiere a un radical heterociclilo tal como se ha definido anteriormente, que contiene al menos un heteroátomo y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido tal como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales C-heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 2-morfolinilo, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo y similares.

"Heterocicliclilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -heterociclilo en la que R^c es una cadena de alqueno tal como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterocicliclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alqueno del radical heterocicliclilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alqueno. La parte de heterocicliclilo del radical heterocicliclilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo heterocicliclilo.

"Heterocicliclilo" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O-R^c$ -heterociclilo en la que R^c es una cadena de alqueno tal como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterocicliclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alqueno del radical heterocicliclilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alqueno. La parte de heterocicliclilo del radical heterocicliclilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo heterocicliclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillo condensados o puenteados. El o los heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metan-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo tal como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada y R^c es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se ha definido anteriormente, que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido tal como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se ha definido anteriormente y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido tal como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

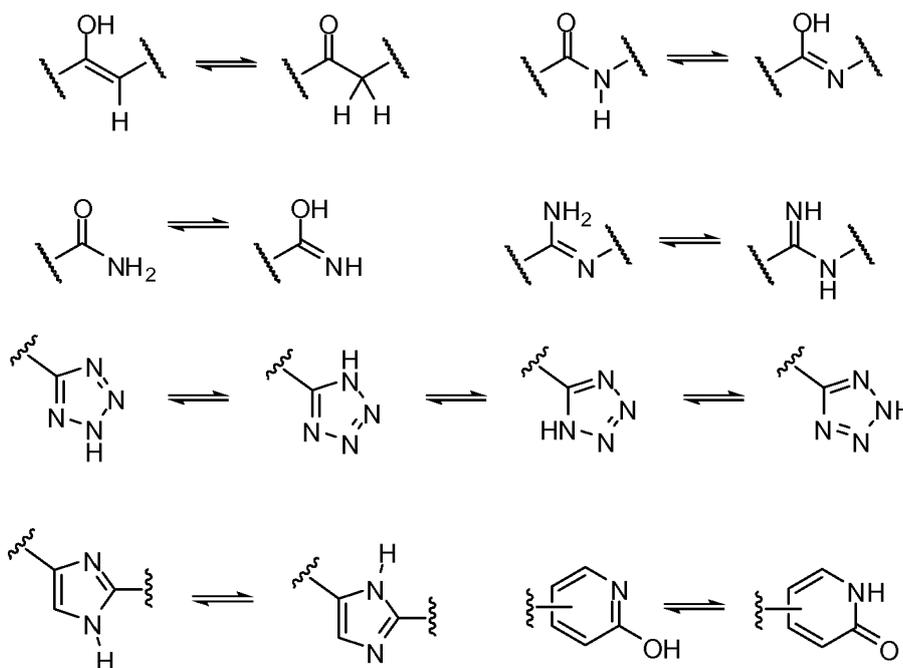
"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -heteroarilo, en la que R^c es una cadena de alquilenos tal como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquilenos del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, en la que R^c es una cadena de alquilenos tal como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que

contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

- 5 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se indique otra cosa, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos desvelados en el presente documento estén contempladas por la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces de alqueno y a
10 y Z (por ejemplo, *cis* o *trans*.) De manera análoga, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras y todas las formas tautoméricas, pretenden estar incluidas también. La expresión "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos *E* o *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un doble enlace de alqueno. La expresión "isómero posicional" se refiere a isómeros estructurales en torno a un anillo central, tales como isómeros
15 *orto*-, *meta*- y *para*- en torno a un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible que un protón se desplace desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento pueden, en determinadas realizaciones, existir en forma de tautómeros. En circunstancias en las que es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de
20 varios factores, incluyendo el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



25 "Opcional" u "opcionalmente" significa que un suceso o circunstancia descrito a continuación puede suceder o no y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

30 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en el presente documento pretende incluir cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables. Son sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

35 "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos
40 hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen,

por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por tanto, las sales a modo de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. y col., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Pueden prepararse sales de adición de ácidos de compuestos básicos poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con procedimientos y técnicas con las que está familiarizado un experto en la técnica.

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletildiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilenodiamina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge y col., citado anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o a un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvolisis a un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* a un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco, frecuentemente, ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam).

Una discusión de profármacos se proporciona en Higuchi, T., y col., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Serie Symposium, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo enlazado covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describen en el presente documento, se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escinden, tanto por manipulación rutinaria como *in vivo*, para dar el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo libre hidroxilo, libre amino o libre mercapto, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del ámbito de la presente divulgación los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido ¹³C o ¹⁴C.

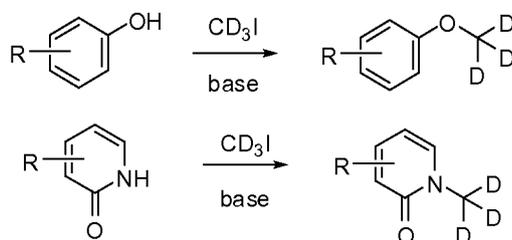
Los compuestos de la presente divulgación opcionalmente contienen proporciones no naturales de isótopos atómicos

en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados con isótopos, tales como, por ejemplo, deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se contemplan todas las sustituciones isotópicas con ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I . Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

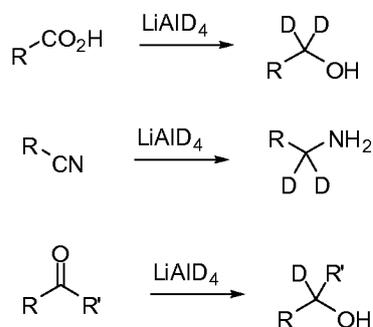
5 En determinadas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen alguno o todos los átomos ^1H sustituidos con átomos ^2H . En la técnica se conocen los procedimientos de síntesis de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que contienen deuterio e incluyen, únicamente a modo de ejemplo no limitante, los procedimientos sintéticos siguientes.

10 Los materiales de partida deuterados están disponibles fácilmente y se someten a los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento para proporcionar la síntesis de compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que contienen deuterio. Un gran número de reactivos que contienen deuterio y bloques de construcción están disponibles en el comercio de proveedores de productos químicos, tales como Aldrich Chemical Co.

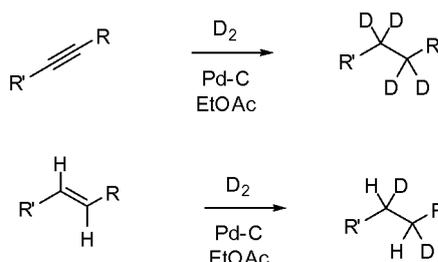
15 Los reactivos de transferencia de deuterio adecuados para su uso en reacciones de sustitución nucleófila, tales como yodometano- d_3 (CD_3I), están fácilmente disponibles y se pueden emplear para transferir un átomo de carbono sustituido con deuterio en condiciones de reacción de sustitución nucleófila al sustrato de reacción. El uso de CD_3I se ilustra, únicamente a modo de ejemplo, en los esquemas de reacción siguientes.

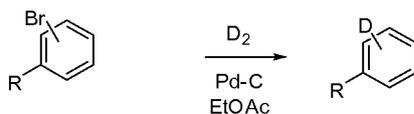


20 Los reactivos de transferencia de deuterio, tales como deuteruro de litio y aluminio (LiAlD_4), se emplean para transferir deuterio en condiciones reductoras al sustrato de la reacción. El uso de LiAlD_4 se ilustra, únicamente a modo de ejemplo, en los esquemas de reacción siguientes.



25 El gas deuterio y el catalizador de paladio se emplean para reducir enlaces carbono-carbono insaturados y para realizar una sustitución reductora de los enlaces carbono-halógeno del arilo según se ilustra, únicamente a modo de ejemplo, en los esquemas de reacción siguientes.



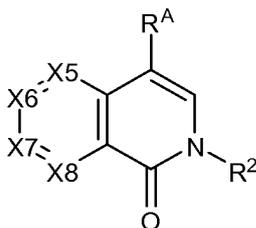


En una realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen un átomo de deuterio. En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen dos átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen tres átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen cuatro átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen cinco átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen seis átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen más de seis átomos de deuterio. En otra realización, el compuesto desvelado en el presente documento está completamente sustituido con átomos de deuterio y no contiene átomos de hidrógeno ^1H no intercambiables. En una realización, el nivel de incorporación del deuterio se determina mediante procedimientos sintéticos en los cuales se usa un componente básico sintético deuterado como material de partida.

Compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

En el presente documento se describen compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que son inhibidores de bromodominio. Estos compuestos, y composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y de enfermedades neoplásicas. Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por lo tanto, ser útiles para tratar el carcinoma de línea media NUT, linfoma de Burkitt, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma, y similares.

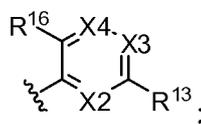
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (I)

en la que,

R^2 se selecciona entre CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2D , CHD_2 o CD_3 ;
 X^5 es C- R^5 o N;
 X^6 es C- R^6 o N;
 X^7 es C- R^7 o N;
 X^8 es C- R^8 o N; en la que no más de dos de X^5 , X^6 , X^7 o X^8 pueden ser N;
 R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR 61 , -NHR 61 , -N(R 61) $_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R^{61} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR 61 , -NHR 61 , -N(R 61) $_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R^{61} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^7 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR 61 , -NHR 61 , -N(R 61) $_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R^{61} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^8 es hidrógeno, halógeno o alquilo;
 R^A es



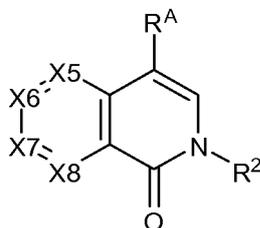
X^2 es N o C- R^{12} , en el que R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi; R^{13} es -Y-Z;
 Y se selecciona entre un enlace, - CH_2 -, -Ch(alquil C_1 - C_4)-

Z se selecciona entre $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{CON}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{CO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{CON}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{COR}^{21}$, $-\text{COR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$ o $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{SO}_3\text{R}^{21}$;
 X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, -CN o alcoxi;
 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R² es CD₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que ninguno de X5, X6, X7 o X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁷ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁶ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁶ es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁶ es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁶ es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁶ es un arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno y R⁶ es heteroarilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (Ia)

en la que,

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X5 es C-R⁵ o N;

X6 es C-R⁶ o N;

X7 es C-R⁷ o N;

X8 es C-R⁸ o N; en la que no más de dos de X5, X6, X7 o X8 pueden ser N;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

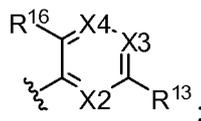
R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,

aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

5 R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁸ es hidrógeno, halógeno o alquilo;

R^A es



10 X² es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi; R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;

15 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X³ es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

X⁴ es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, -CN o alcoxi;

20 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

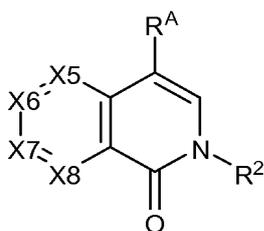
cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

25 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R² es CD₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que X⁵ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que X⁶ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que X⁷ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que X⁸ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que ninguno de X⁵, X⁶, X⁷ o X⁸ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁷ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁶ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁶ es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁶ es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁶ es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁶ es un arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que X⁴ es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno y R⁶ es heteroarilo.

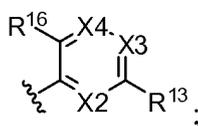
55 Una realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib),



Fórmula (Ib)

en la que,

- R² se selecciona entre CH₃;
 X⁵ es C-H;
 X⁶ es C-R⁶;
 X⁷ es C-R⁷;
 X⁸ es C-H;
 R⁶ es hidrógeno o halógeno; R⁷ es hidrógeno o halógeno;
 R^A es



- X² es C-H;
 R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X³ es C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;

X⁴ es C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno o halógeno;

R¹⁶ es -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que R⁶ es halógeno y R⁷ es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que R⁶ es hidrógeno y R⁷ es halógeno. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es -CH₂- y Z es -SO₂R²¹ o -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que R²² es hidrógeno o metilo.

Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace y Z es -N(R²²)SO₂R²¹ o -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace y Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace, Z es -SO₂R²¹ y R²¹ es heterociclilo o heterocicilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace, Z es -SO₂R²¹ y R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace, Z es -SO₂R²¹, R²¹ es alquilo y el alquilo es un alquilo C₁-C₄.

Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace y Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que R²² es hidrógeno o metilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura

de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace, Z es $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$ y al menos un R^{22} es alquilo, cicloalquilo o aralquilo.

Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que R^{21} es heterociclilo o heterociclilalquilo.

5 Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que R^{22} es hidrógeno o metilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que al menos un R^{22} es alquilo, cicloalquilo o aralquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que R^{21} es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que alquilo es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ es un alquilo C_1 .

Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que R^{14} es hidrógeno y R^{15} es hidrógeno.

15 Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es $-\text{NH}-$. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es $-\text{S}-$. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es $-\text{O}-$.

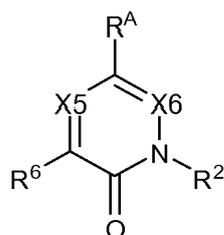
20 Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es $-\text{NH}-$ y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es $-\text{O}-$ y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es un enlace y X es alquilo.

25 Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es $-\text{NH}-$ y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es $-\text{O}-$ y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es un enlace y X es cicloalquilalquilo.

30 Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es $-\text{NH}-$ y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es $-\text{O}-$ y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que W es un enlace y X es arilo.

40 Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace, Z es $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$, W es $-\text{O}-$ y X es arilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la fórmula (Ib), en la que Y es un enlace, Z es $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$, W es $-\text{O}-$ y X es cicloalquilalquilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (II)

45 en la que,

R^2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

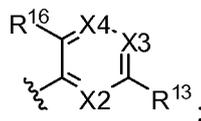
X_6 es C-H o N;

X_5 es C- R^5 o N; con la condición de que si X_6 es N, entonces X_5 es C- R^5 y si X_5 es N, entonces X_6 es CH; R^5 es

hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

5 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi, -S-alquilo, cicloalquilalcoxi, heterociclilo, aralcoxi, heteroariloxi, ariloxi, alquililoxi o -N(H)COalquilo;

R^A es



10 X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

15 X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

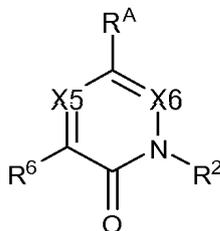
X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicililoxi, heteroarilalquililoxi o alquililoxi;

20 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, -N(H)COX o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquililoxi, cicloalquilalquililoxi, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

25 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y con la condición de que cuando X6 es N, entonces R⁵ y R⁶ no son hidrógeno.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (IIa)

en la que,

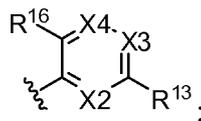
30 R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X6 es C-H o N;

35 X5 es C-R⁵ o N; con la condición de que si X6 es N, entonces X5 es C-R⁵ y si X5 es N, entonces X6 es CH; R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi o cicloalquilalcoxi;

R^A es



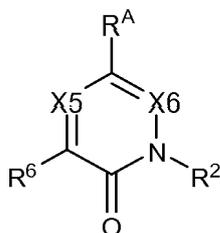
40 X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

- X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;
 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo,
 aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 5 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
 heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y
 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
 heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y con la condición de que cuando X6 es N, entonces
 R⁵ y R⁶ no son hidrógeno.
- 10 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un
 compuesto de fórmula (IIa), en la que X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que
 X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que X2 y X3 son N. Otra realización
 proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que X2 es C-R¹², X3 es C-R¹⁴ y X4 es C-R¹⁵.
- 15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un
 compuesto de fórmula (IIa), en la que X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la
 que X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que X5 es C-R⁵. Otra realización
 proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula
 (IIa), en el que R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en el
 que R⁶ es hidrógeno, halógeno o alquilo.
- 20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un
 compuesto de fórmula (IIa), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en
 la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra
 realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un
 25 compuesto de fórmula (IIa), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula
 (IIa), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que Z es -
 N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra
 realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra
 realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un
 30 compuesto de fórmula (IIa), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto
 de fórmula (IIa), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que W es -
 O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un
 compuesto de fórmula (IIa), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la
 que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra
 35 realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona
 un compuesto de fórmula (IIa), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula
 (IIa), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIa), en la
 que el R⁶ es CD₃.

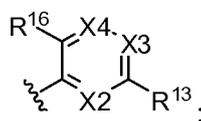
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (IIb)

40 en la que,

- R² es CH₃;
 X6 es C-H;
 X5 es C-R⁵;
 R⁵ es hidrógeno;
 45 R⁶ es halógeno o alquilo;
 R^A es



X2 es N;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;

5 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X3 es N;

X4 es C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

R¹⁶ es -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

10 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

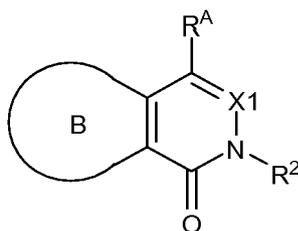
cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que R⁶ es halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que R⁶ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que R⁶ es alquilo C₁-C₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que R⁶ es alquilo C₁.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que R²¹ es alquilo C₁-C₂.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que W es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que W es un enlace y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que W es un enlace y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que W es un enlace y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IIb), en la que el R⁶ es CD₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (III)

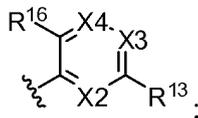
40 en la que,

R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X1 es C-H o N;

el anillo B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un átomo de oxígeno o nitrógeno;

45 R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

5 X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁴ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

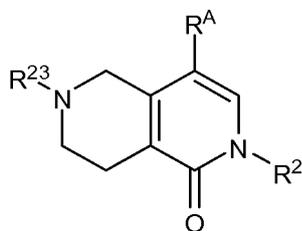
10 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X2 es C-R¹², X3 es C-R¹⁴ y X4 es C-R¹⁵.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), que tiene la estructura de la fórmula (IIIa):



Fórmula (IIIa)

20

en la que,

el anillo B es un anillo de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno;

R²³ se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR²⁴, -CO₂R²⁴, -CONH(R²⁴), -CON(R²⁴)₂ o SO₂R²⁴ y

25 cada R²⁴ se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que XI es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que XI es N.

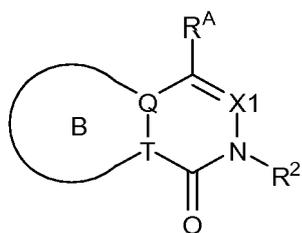
30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que W es -O-

35 . Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquinilo.

40 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

45

50



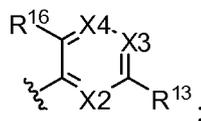
Fórmula (IV)

en la que,

Q es N y T es C o, Q es C y T es N;

el anillo B es un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno, aromático, de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que

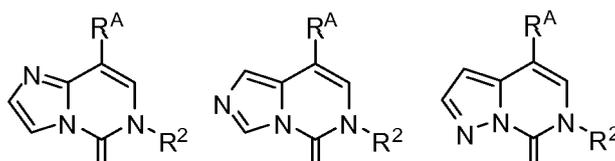
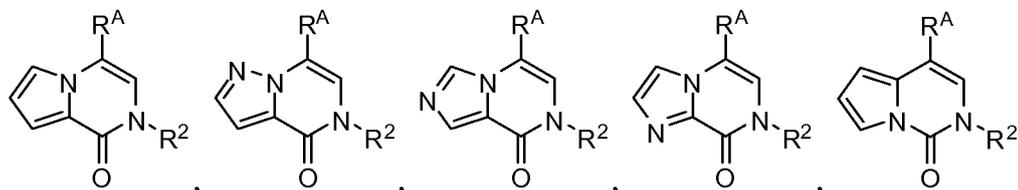
- 5 contiene uno o más átomos de nitrógeno;
 R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;
 XI es C-H o N;
 R^A es



- 10 X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
 R¹³ es -Y-Z;
 Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;
 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -
 15 N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;
 X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;
 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo,
 20 aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
 heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y
 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
 heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

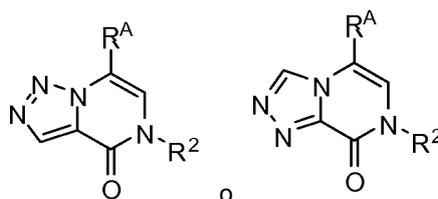
- Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un
 25 compuesto de fórmula (IV), en la que X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que
 X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que X2 y X3 son N. Otra realización
 proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que X2 es C-R¹², X3 es C-R¹⁴ y X4 es C-R¹⁵.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que el compuesto de fórmula (IV) se selecciona entre
 el grupo:



Ö , Ö , y Ö

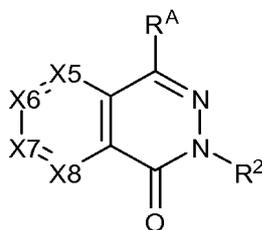
- 30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que el compuesto de fórmula (IV) tiene la estructura:



Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Q es N y T es C. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Q es C y T es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que XI es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IV), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (V)

25 en la que,

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X5 es C-R⁵ o N;

X6 es C-R⁶ o N;

X7 es C-R⁷ o N;

30 X8 es C-R⁸ o N; en la que no más de dos de X5, X6, X7 o X8 pueden ser N;

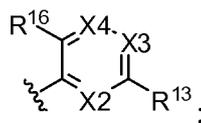
R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

35 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

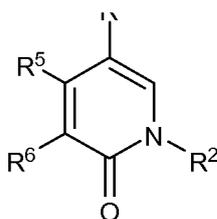
40 R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁸ es hidrógeno, halógeno o alquilo;

R^A es



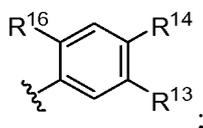
- X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
R¹³ es -Y-Z;
- Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;
- 5 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;
- X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
- X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
- 10 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
- cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y
- cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X2 es C-R¹², X3 es C-R¹⁴ y X4 es C-R¹⁵.
- Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un
- 20 compuesto de fórmula (V), en la que R² es CD₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que ninguno de X5, X6, X7 o X8 es N. Otra
- realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona
- 25 un compuesto de fórmula (V), en la que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R⁷ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R⁶ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R⁶ es un heteroarilo. Otra realización
- proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R⁶ es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de
- 30 fórmula (V), en la que R⁶ es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R⁶ es un arilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un
- compuesto de fórmula (V), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la
- que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra
- 35 realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra
- realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra
- 40 realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un
- compuesto de fórmula (V), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto
- de fórmula (V), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que W es -O-
- . Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un
- compuesto de fórmula (V), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que
- X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización
- 45 proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto
- de fórmula (V), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que
- W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R⁵ y R⁸ son
- hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (V), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno y R⁶ es
- heteroarilo.
- 50 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (VIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (VIa)

en la que,

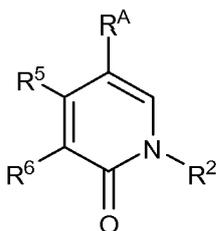
- 5 R² es CH₃ o CD₃;
 R⁵ es hidrógeno o CH₃;
 R⁶ es hidrógeno, CH₃, Cl, F, Br, NH₂, N(CH₃)₂, NH(alquilo) o CD₃;
 R^A es



- 10 R¹³ es -Y-Z;
 Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;
 Z es -SO₂R²¹;
 R¹⁴ es hidrógeno, F o Cl;
 R¹⁶ es -W-X, en la que W es -O- o -NH- y X se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH₂-(ciclopropilo), C₆H₅, 4-fluoro(C₆H₄), 2,4-difluoro(C₆H₃), 2-fluoro(C₆H₄), 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, oxolan-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo y 4-hidroxiciclohexilo y
 15 cada R²¹ es CH₃ o CH₂CH₃.

- 20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIa), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIa), en la que Y es -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIa), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIa), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIa), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIa), en la que R² es CD₃.

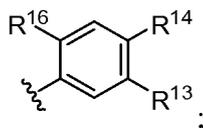
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (VIb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (VIb)

en la que,

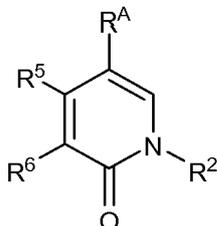
- 25 R² es CH₃ o CD₃;
 R⁵ es hidrógeno o CH₃;
 R⁶ es hidrógeno, CH₃, Cl, F, Br, NH₂, N(CH₃)₂, NH(alquilo) o CD₃;
 R^A es



- 30 R¹³ es -NHSO₂R²¹;
 R¹⁴ es hidrógeno, F o Cl;
 R¹⁶ es -W-X, en la que W es -O- o -NH- y X se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH₂-(ciclopropilo), C₆H₅, 4-fluoro(C₆H₄), 2,4-difluoro(C₆H₃), 2-fluoro(C₆H₄), 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, oxolan-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo y 4-hidroxiciclohexilo y
 cada R²¹ es CH₃ o CH₂CH₃.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIb), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIb), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIb), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIb), en la que R² es CD₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

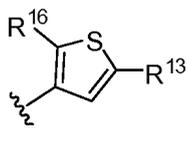


5 Fórmula (VIc)

en la que,

R² es CH₃ o CD₃;
 R⁵ es hidrógeno o CH₃;
 R⁶ es hidrógeno, CH₃, Cl, F, Br, NH₂, N(CH₃)₂, NH(alquilo) o CD₃;
 R^A es

10

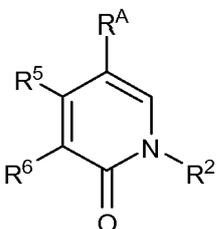


R¹³ es -Y-Z;
 Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;
 Z es -SO₂R²¹;

15 R¹⁶ es -W-X, en la que W es -O- o -NH- y X se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH₂-(ciclopropilo), C₆H₅, 4-fluoro(C₆H₄), 2,4-difluoro(C₆H₃), 2-fluoro(C₆H₄), 4-tetrahidropirranilo, 3-tetrahidropirranilo, oxolan-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo y 4-hidroxiciclohexilo y cada R²¹ es CH₃ o CH₂CH₃.

20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que Y es -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que R² es CD₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (VIId) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

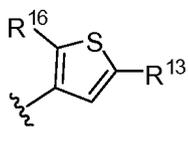


25 Fórmula (VIId)

en la que,

R² es CH₃ o CD₃;
 R⁵ es hidrógeno o CH₃;
 R⁶ es hidrógeno, CH₃, Cl, F, Br, NH₂, N(CH₃)₂, NH(alquilo) o CD₃;
 R^A es

30

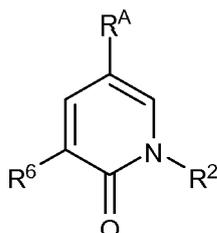


R¹³ es -NHSO₂R²¹;

R¹⁶ es -W-X, en la que W es -O- o -NH- y X se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH₂-(ciclopropilo), C₆H₅, 4-fluoro(C₆H₄), 2,4-difluoro(C₆H₃), 2-fluoro(C₆H₄), 4-tetrahidropiraniilo, 3-tetrahidropiraniilo, oxolan-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo y 4-hidroxiciclohexilo y cada R²¹ es CH₃ o CH₂CH₃.

5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIc), en la que R² es CD₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,



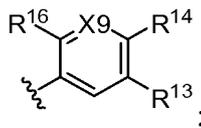
Fórmula (VIe)

en la que,

R² es hidrógeno, CH₃ o CHF₂;

R⁶ es CH₃, CD₃, ciclopropilo, NH(CH₃), NH(CH₂CH₃), F o Cl;

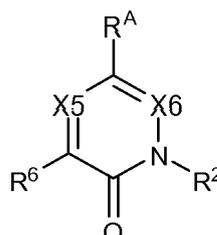
R^A es



15 R¹³ es -Y-Z;
Y se selecciona entre -NH- o -CH₂-;
Z se selecciona entre -SO₂R²¹;
R¹⁴ es hidrógeno, CH₃ o F;
X9 es N o CH;
R¹⁶ es -W-X, en la que W es -O- o -NH- y X se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂-(ciclopropilo), CH₂CH₂CFH₂, 2,4-difluoro(C₆H₃), 2,3-difluoro(C₆H₃), 2-cloro-4-fluoro(C₆H₃), 2-fluoro(C₆H₄) y 2-cloro(C₆H₄) y cada R²¹ se selecciona independientemente entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CHF₂, CH₂-(ciclopropilo)₂-(ciclopropilo) y ciclopropilo.

20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe), en la que Y es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe), en la que Y es -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe), en la que X9 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe), en la que X9 es CH. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe), en la que R² es hidrógeno.
30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIe), en la que R² es CHF₂.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (VII)

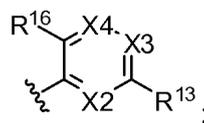
en la que,

35 R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;
X6 es C-H o N;

X5 es C-R⁵ o N; con la condición de que si X6 es N, entonces X5 es C-R⁵ y si X5 es N, entonces X6 es CH;
R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,
aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona
independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,
heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, amino,
alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, cicloalquilalquilamino, alcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalcoxi, alquil-S-
cicloalquil-S- y cicloalquilalquil-S-;

R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -
N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi o, opcionalmente cuando
X4 es C-R¹⁵, R¹⁴ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo,
alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,
heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

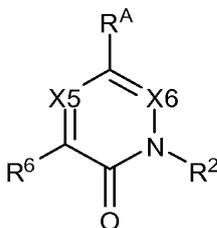
cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un
compuesto de fórmula (VII), en la que X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que
X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que X2 y X3 son N. Otra realización
proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que X2 es C-R¹², X3 es C-R¹⁴ y X4 es C-R¹⁵.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un
compuesto de fórmula (VII), en la que X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la
que X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que X5 es C-R⁵. Otra realización
proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula
(VII), en el que R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en el
que R⁶ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que R⁶ es
heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que R⁶ es cicloalquilalquinilo. Otra
realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que R⁶ es alcoxi, cicloalquiloxi o cicloalquilalcoxi.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un
compuesto de fórmula (VII), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en
la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra
realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un
compuesto de fórmula (VII), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula
(VII), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que Z es -
N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra
realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra
realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un
compuesto de fórmula (VII), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto
de fórmula (VII), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que W es -
O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un
compuesto de fórmula (VII), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la
que X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que X es arilo. Otra realización
proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un
compuesto de fórmula (VII), en la que X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula
(VII), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que W es -
O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que W es -O- y X es arilo. Otra
realización proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización
proporciona un compuesto de fórmula (VII), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona
un compuesto de fórmula (VII), en la que el R⁶ es CD₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (VIIa)

en la que,

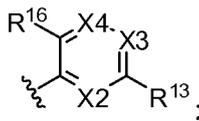
R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X6 es C-H o N;

X5 es C-R⁵ o N; con la condición de que si X6 es N, entonces X5 es C-R⁵ y si X5 es N, entonces X6 es CH; R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, cicloalquilalquilamino, alcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalcoxi, alquil-S-, cicloalquil-S- y cicloalquilalquil-S-;

R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -N(R²²)SO₂R²¹, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)COR²¹ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁴ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando R²¹ y R²² are alquilo, R²¹ y R²² conectan para formar un anillo y

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

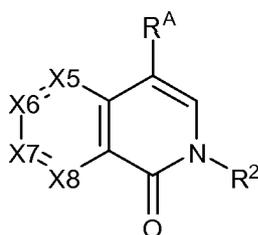
Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X2 y X3 are N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X2 es C-R¹², X3 es C-R¹⁴ y X4 es C-R¹⁵.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X5 es C-R⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en el que R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que R⁶ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que R⁶ es heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que R⁶ es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que R⁶ es alcoxi, cicloalquiloxi o cicloalquilalcoxi.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que R²² es alquilo. Otra realización proporciona un

compuesto de fórmula (VIIa), en la que tanto R²¹ como R²² son alquilo y conectan para formar un anillo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIa), en la que el R⁶ es CD₃.

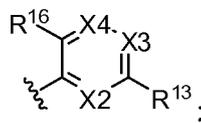
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (VIII)

en la que,

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;
 X5 es C-R⁵ o N;
 X6 es C-R⁶ o N; X7 es C-R⁷ o N;
 X8 es C-R⁸ o N; en la que no más de dos de X5, X6, X7 o X8 pueden ser N;
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; R⁸ es hidrógeno, halógeno o alquilo;
 R^A es

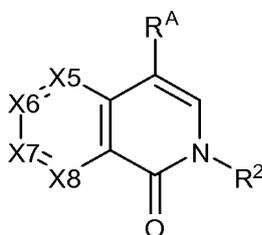


X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
 R¹³ es -Y-Z;
 Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;
 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;
 X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁴ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;
 X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;
 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;
 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y
 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^2 es CH_3 . Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^2 es CD_3 . Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que X_5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que X_6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que X_7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que X_8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que ninguno de X_5 , X_6 , X_7 o X_8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^7 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^6 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^6 es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^6 es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^6 es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^6 es un arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que Z es $-SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que Z es $-SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que Z es $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que Z es $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^{21} es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en el que R^{14} es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que X_4 es $C-R^{15}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que W es $-O-$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que W es $-NH-$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que W es $-O-$ y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que W es $-O-$ y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que W es $-O-$ y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^5 y R^8 son hidrógeno y R^6 es heteroarilo.

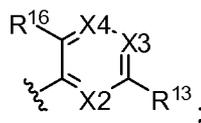
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (VIIIa)

en la que,

R^2 se selecciona entre CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2D , CHD_2 o CD_3 ;
 X_5 es $C-R^5$ o N;
 X_6 es $C-R^6$ o N; X_7 es $C-R^7$ o N;
 X_8 es $C-R^8$ o N; en la que no más de dos de X_5 , X_6 , X_7 o X_8 pueden ser N;
 R^5 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CN$, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R^{61} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^6 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CN$, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R^{61} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^7 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CN$, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R^{61} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^8 es hidrógeno, halógeno o alquilo;
 R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -N(R²²)SO₂R²¹, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)COR²¹ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁴ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

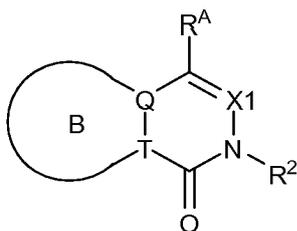
cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando R²¹ y R²² conectan para formar un anillo; y

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R² es CD₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que ninguno de X5, X6, X7 o X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R⁷ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R⁶ es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R⁶ es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R⁶ es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R⁶ es un arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R²² es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que tanto R²¹ como R²² son alquilo y conectan para formar un anillo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno y R⁶ es heteroarilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (IX)

en la que,

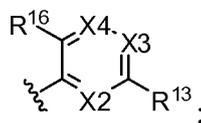
Q es N y T es C o, Q es C y T es N;

el anillo B es un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno, aromático, de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene uno o más átomos de nitrógeno;

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

5 X1 es C-H o N;

R^A es



X² es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z;

10 Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquilo C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X³ es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi u, opcionalmente cuando X⁴ es C-R¹⁵, R¹⁴ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

15 X⁴ es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando X⁴ es C-R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

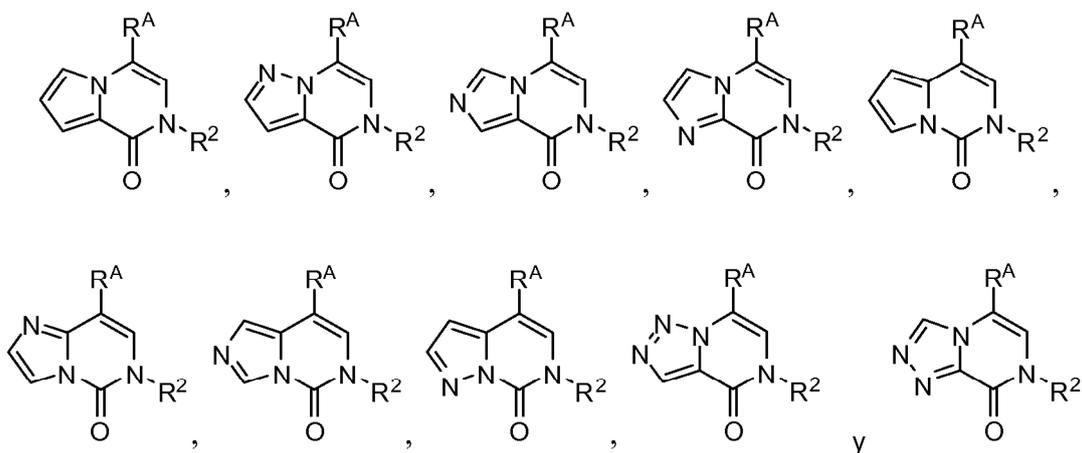
20 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X² es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X³ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X⁴ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X² y X³ son N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X² es C-R¹², X³ es C-R¹⁴ y X⁴ es C-R¹⁵.

25

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que el compuesto de fórmula (IX) se selecciona entre el grupo:



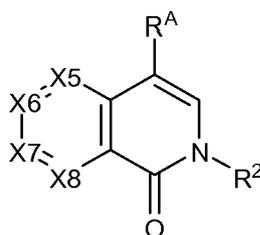
30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Q es N y T es C. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Q es C y T es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X¹ es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X¹ es N.

35 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Z es -

$N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que Z es $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que R^{21} es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que R^{21} es alquilo.

- 5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en el que R^{14} es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X_4 es $C-R^{15}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que W es $-O-$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que W es $-NH-$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que W es $-O-$ y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que W es $-O-$ y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (IX), en la que W es $-O-$ y X es cicloalquilalquilo.
- 10

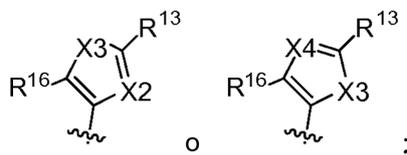
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XII)

en la que,

- 15 R^2 se selecciona entre CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2D , CHD_2 o CD_3 ;
 X_5 es $C-R^5$ o N ;
 X_6 es $C-R^6$ o N ;
 X_7 es $C-R^7$ o N ;
 X_8 es $C-R^8$ o N ; en la que no más de dos de X_5 , X_6 , X_7 o X_8 pueden ser N ;
 R^5 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CN$, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,
20 aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R^{61} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^6 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CN$, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,
25 aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R^{61} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^7 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CN$, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,
30 aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R^{61} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^8 es hidrógeno, halógeno o alquilo;
 R^A es

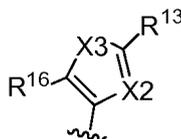


- 35 X_2 es N o $C-R^{12}$, en el que R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
 R^{13} es $-Y-Z$;
Y se selecciona entre un enlace, $-CH_2-$ o $-CH(\text{alquil } C_1-C_4)-$;
Z se selecciona entre $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ o $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;
40 X_3 es S ;
 X_4 es N o $C-R^{14}$, en el que R^{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
 R^{16} es hidrógeno, halógeno o $-W-X$, en el que W es un enlace, $-O-$, $-S-$ o $-NH-$ y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
45 cada R^{21} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

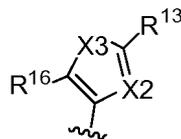
cada R^{22} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, heterociclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

- Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^2 es CH_3 . Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^2 es CD_3 . Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que X_5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que X_6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que X_7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que X_8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que ninguno de X_5 , X_6 , X_7 o X_8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XI I), en la que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^7 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^6 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^6 es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^6 es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^6 es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^6 es un arilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que Z es $-SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que Z es $-SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que Z es $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que Z es $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^{21} es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que W es $-O-$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que W es $-NH-$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que W es $-O-$ y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que W es $-O-$ y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que W es $-O-$ y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^5 y R^8 son hidrógeno y R^6 es heteroarilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^A es

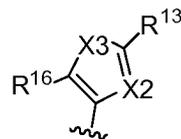


Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^A es



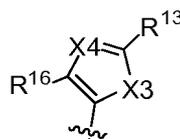
- 35 y X_2 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^A es

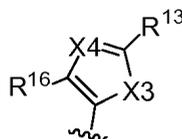


y X_2 es $C-R^{12}$.

- 40 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^A es

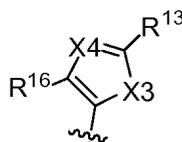


Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^A es



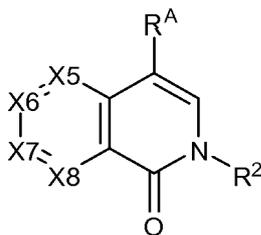
y X4 es N.

5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XII), en la que R^A es



y X4 es C-R¹⁴.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XIII)

10 en la que,

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X5 es C-R⁵ o N;

X6 es C-R⁶ o N;

X7 es C-R⁷ o N;

15 X8 es C-R⁸ o N; en la que no más de dos de X5, X6, X7 o X8 pueden ser N;

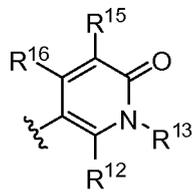
R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

20 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

25 R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁸ es hidrógeno, halógeno o alquilo;

R^A es



30

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂ o -CON(R²²)₂;

5 R¹⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u opcionalmente, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

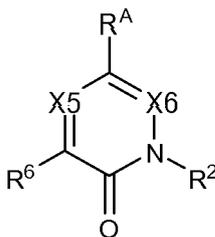
10 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R² es CD₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que X₅ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que X₆ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que X₇ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que X₈ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que ninguno de X₅, X₆, X₇ o X₈ es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁷ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁶ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁶ es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁶ es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁶ es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁶ es un arilo.

25 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno y R⁶ es heteroarilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XIV)

40 en la que,

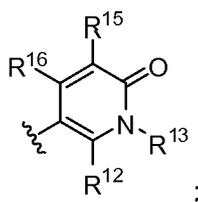
R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X₆ es C-H o N;

45 X₅ es C-R⁵ o N; con la condición de que si X₆ es N, entonces X₅ es C-R⁵ y si X₅ es N, entonces X₆ es CH; R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

50 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, cicloalquilalquilamino, alcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalcoxi, alquil-S-, cicloalquil-S- y cicloalquilalquil-S-;

R^A es



R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre -CH₂- o -CH(alquilo C₁-C₄)-;

5 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂ o -CON(R²²)₂;

R¹⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u opcionalmente, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

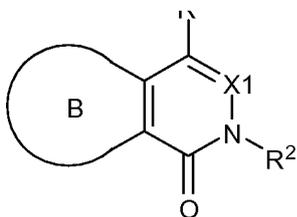
10 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que X5 es C-R⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en el que R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en el que R⁶ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que R⁶ es heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que R⁶ es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que R⁶ es alcoxi, cicloalquiloxi o cicloalquilalcoxi.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIV), en la que el R⁶ es CD₃.

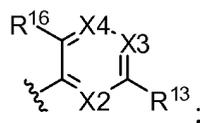
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XV)

en la que,

40 el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un átomo de oxígeno o azufre; R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃; X1 es C-H o N; R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi; R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

5 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁴ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

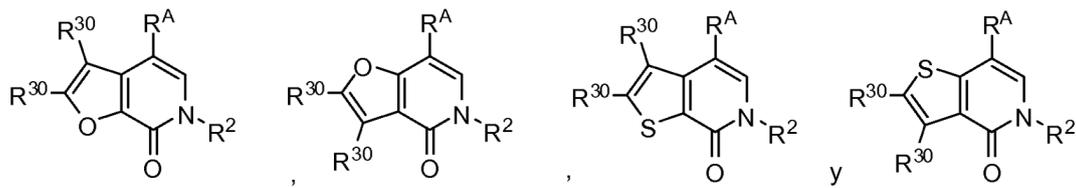
10 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

15 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

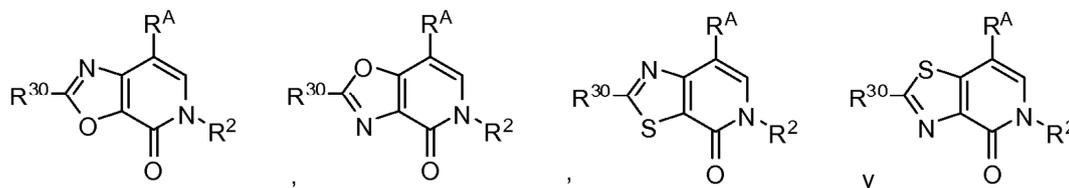
Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X2 es C-R¹², X3 es C-R¹⁴ y X4 es C-R¹⁵.

20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que el compuesto de fórmula (XV) tiene una fórmula seleccionada entre:



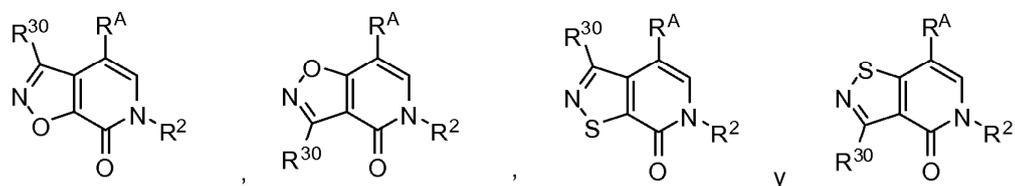
en la que cada R³⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₄, -OH, -OR³¹, -NHR³¹, -N(R³¹)₂, -CONHR³¹, -CON(R³¹)₂ y R³¹ es alquilo C₁-C₄.

25 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que el compuesto de fórmula (XV) tiene una fórmula seleccionada entre:



en la que cada R³⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₄, -OH, -OR³¹, -NHR³¹, -N(R³¹)₂, -CONHR³¹, -CON(R³¹)₂ y R³¹ es alquilo C₁-C₄.

30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que el compuesto de fórmula (XV) tiene una fórmula seleccionada entre:



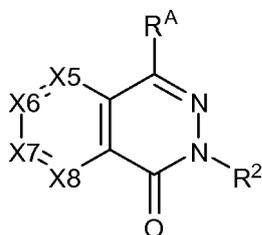
en la que cada R^{30} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4 , -OH, -OR³¹, -NHR³¹, -N(R³¹)₂, -CONHR³¹, -CON(R³¹)₂ y R³¹ es alquilo C_1-C_4 .

5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X1 es N.

10 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que R²¹ es alquilo.

15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X3 es C-R¹⁴. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquinilo.

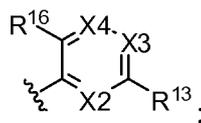
Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XVI)

en la que,

30 R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;
 X5 es C-R⁵ o N;
 X6 es C-R⁶ o N;
 X7 es C-R⁷ o N;
 X8 es C-R⁸ o N; en la que no más de dos de X5, X6, X7 o X8 pueden ser N;
 35 R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 40 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 45 R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R⁸ es hidrógeno, halógeno o alquilo;
 R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

5 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁴ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

10 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u, opcionalmente cuando X4 es C-R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

15 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X2 es C-R¹², X3 es C-R¹⁴ y X4 es C-R¹⁵.

20

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R² es CD₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que ninguno de X5, X6, X7 o X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁷ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁶ es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁶ es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁶ es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁶ es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁶ es un arilo.

25

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X4 es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVI), en la que R⁵ y R⁸ son hidrógeno y R⁶ es heteroarilo.

30

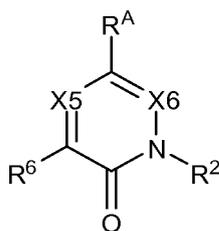
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35

40

45

50



Fórmula (XVII)

en la que,

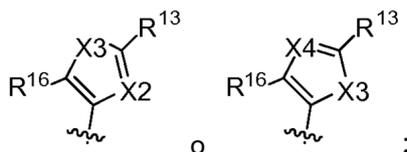
R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X6 es C-H o N;

5 X5 es C-R⁵ o N; con la condición de que si X6 es N, entonces X5 es C-R⁵ y si X5 es N, entonces X6 es CH; R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

10 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, cicloalquilalquilamino, alcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalcoxi, alquil-S-, cicloalquil-S- y cicloalquilalquil-S-;

R^A es



15 X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

20 X3 es S;

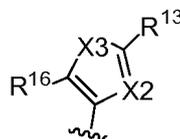
X4 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

25 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

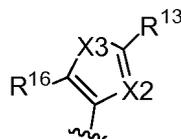
cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R^A es



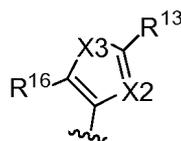
30

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R^A es



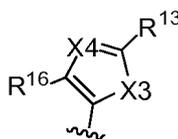
y X2 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R^A es

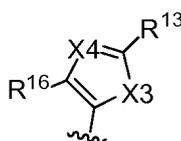


y X2 es C-R¹².

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R^A es

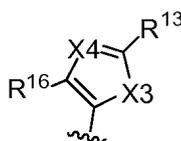


5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R^A es



y X4 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R^A es

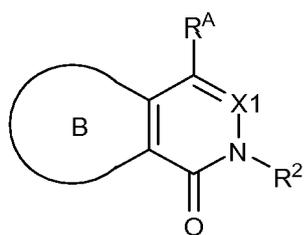


10 y X4 es C-R¹⁴.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que X5 es C-R⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en el que R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en el que R⁶ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R⁶ es heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R⁶ es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R⁶ es alcoxi, cicloalquiloxi o cicloalquilalcoxi.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que R²¹ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XVII), en la que el R⁶ es CD₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XVIII)

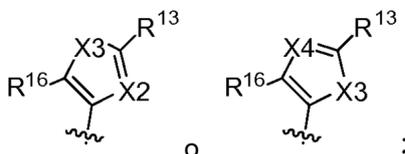
en la que

R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X1 es C-H o N;

5 el anillo B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un átomo de oxígeno o nitrógeno;

R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X3 es S;

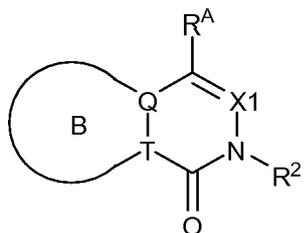
X4 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XIX)

en la que,

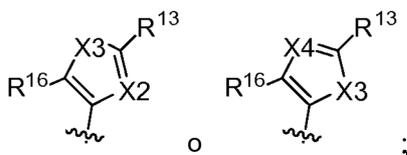
Q es N y T es C o, Q es C y T es N;

el anillo B es un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno, aromático, de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene uno o más átomos de nitrógeno;

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X1 es C-H o N;

R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
R¹³ es -Y-Z;

5 Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X3 es S;

X4 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

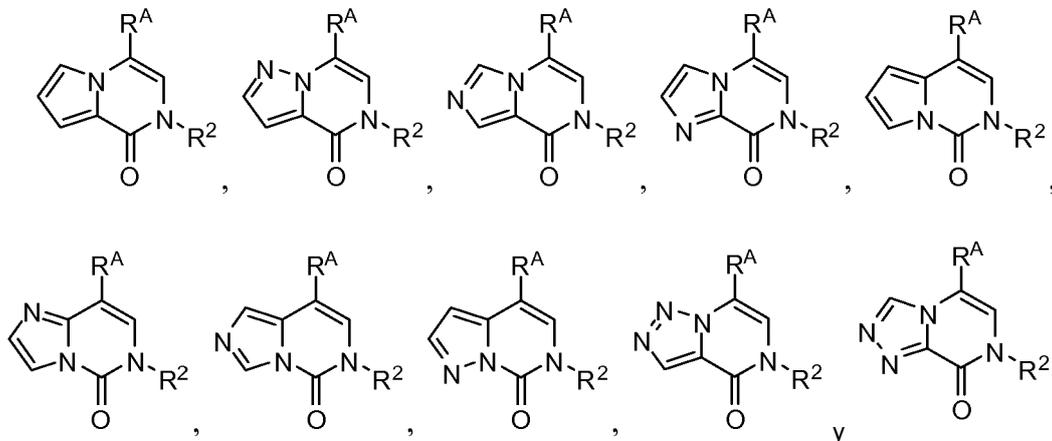
10 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

15 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que X2 es C-R¹². Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que X4 es C-R¹⁴.

20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que el compuesto de fórmula (XIX) se selecciona entre el grupo:



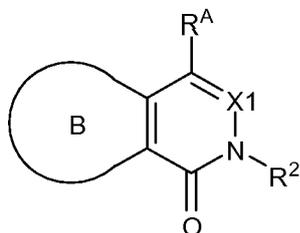
25 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Q es N y T es C. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Q es C y T es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que X1 es N.

30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que R²¹ es alquilo.

40 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula

(XIX), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XIX), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XX)

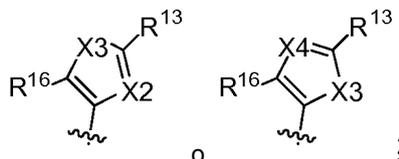
5 en la que,

el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un átomo de oxígeno o azufre;

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X1 es C-H o N;

10 R^A es



X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquilo C₁-C₄)-;

15 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X3 es S;

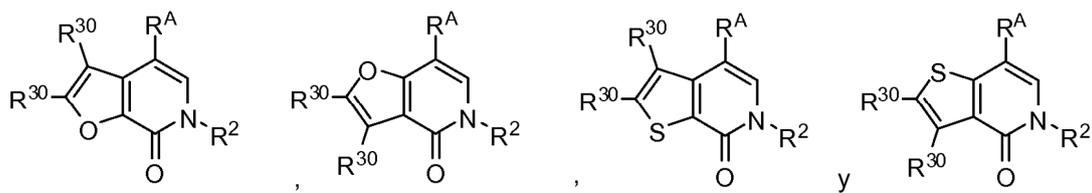
X4 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

20 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

25 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

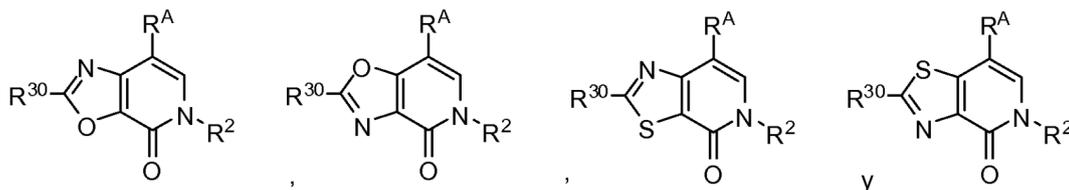
Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X2 es C-R¹². Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X4 es C-R¹⁴.

30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que el compuesto de fórmula (XX) tiene una fórmula seleccionada entre:



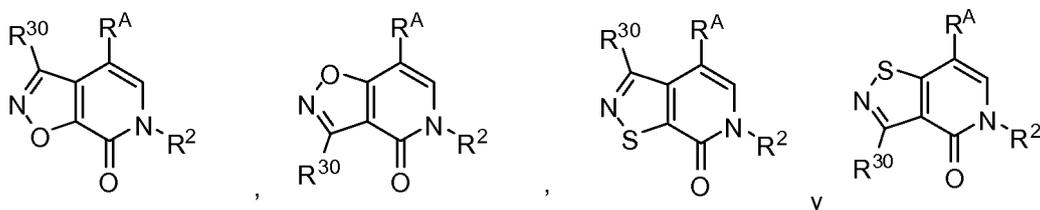
en la que cada R³⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₄, -OH, -OR³¹, -NHR³¹, -N(R³¹)₂, -CONHR³¹, -CON(R³¹)₂ y R³¹ es alquilo C₁-C₄.

35 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que el compuesto de fórmula (XX) tiene una fórmula seleccionada entre:



en la que cada R³⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₄, -OH, -OR³¹, -NHR³¹, -N(R³¹)₂, -CONHR³¹, -CON(R³¹)₂ y R³¹ es alquilo C₁-C₄.

5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que el compuesto de fórmula (XX) tiene una fórmula seleccionada entre:



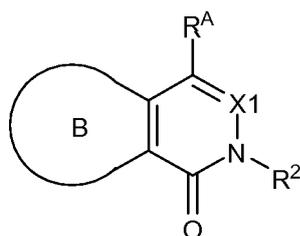
en la que cada R³⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₄, -OH, -OR³¹, -NHR³¹, -N(R³¹)₂, -CONHR³¹, -CON(R³¹)₂ y R³¹ es alquilo C₁-C₄.

10 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹.
 15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂.
 20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XV), en la que R²¹ es alquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XX), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquinilo.
 25
 30

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XXI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XXI)

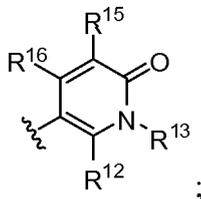
en la que,

R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X1 es C-H o N;

el anillo B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un átomo de oxígeno o nitrógeno;

R^A es



5

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂ o -CON(R²²)₂;

10

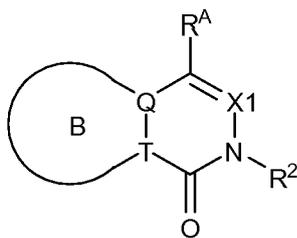
R¹⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u opcionalmente, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

15

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XXII)

20 en la que,

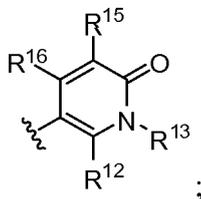
Q es N y T es C o, Q es C y T es N;

el anillo B es un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno, aromático, de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene uno o más átomos de nitrógeno;

25

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃; X1 es C-H o N;

R^A es



R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;

30

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂ o -CON(R²²)₂;

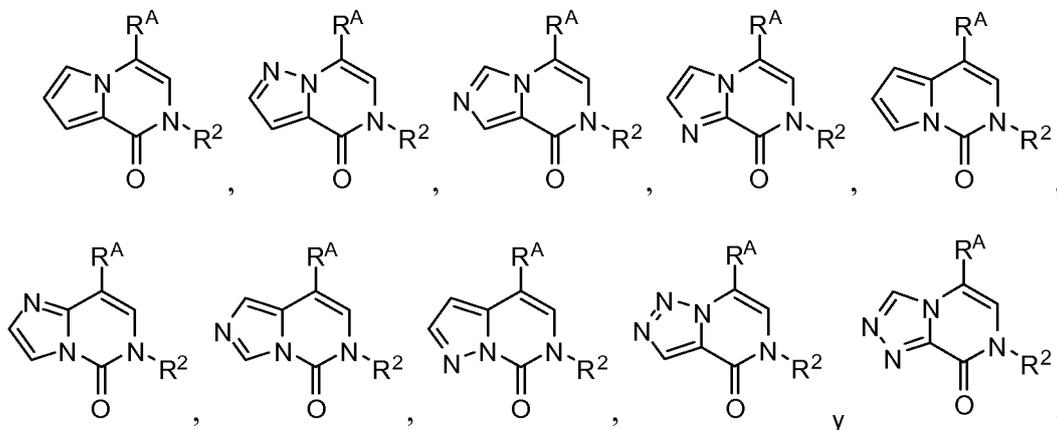
R¹⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u opcionalmente, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

35

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que el compuesto de fórmula (XXII) se selecciona entre el grupo:

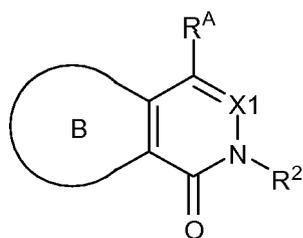


5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que Q es N y T es C. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que Q es C y T es N. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que X1 es N.

10 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que R²¹ es alquilo.

15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXI I), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXII), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo.

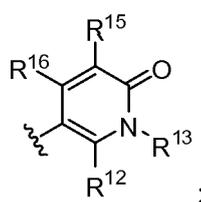
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XXIII)

en la que,

25 el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un átomo de oxígeno o azufre;
 R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;
 X1 es C-H o N;
 R^A es



30 R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹³ es -Y-Z;

Y se selecciona entre -CH₂- o -CH(alquilo C₁-C₄)-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂ o -CON(R²²)₂;

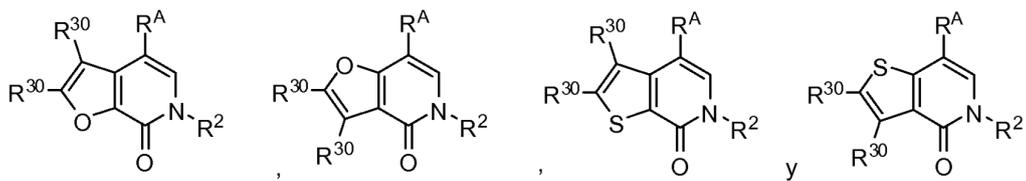
R¹⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

5 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquino, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo u opcionalmente, R¹⁶ y R¹⁵ conectan para formar un anillo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

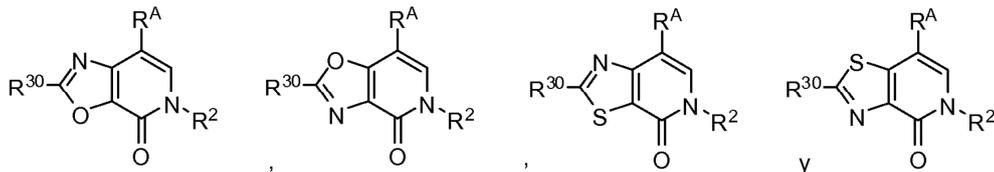
10 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que el compuesto de fórmula (XXIII) tiene una fórmula seleccionada entre:



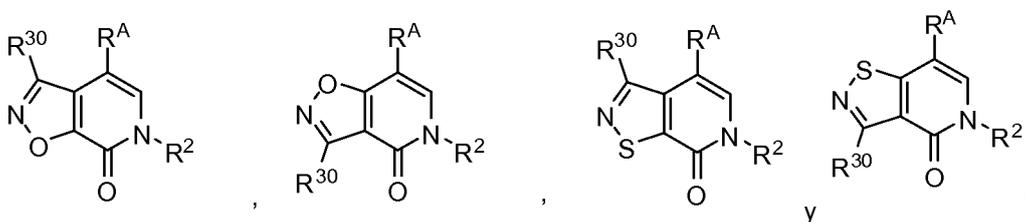
15 en la que cada R³⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₄, -OH, -OR³¹, -NHR³¹, -N(R³¹)₂, -CONHR³¹, -CON(R³¹)₂ y R³¹ es alquilo C₁-C₄.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que el compuesto de fórmula (XXIII) tiene una fórmula seleccionada entre:



20 en la que cada R³⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₄, -OH, -OR³¹, -NHR³¹, -N(R³¹)₂, -CONHR³¹, -CON(R³¹)₂ y R³¹ es alquilo C₁-C₄.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que el compuesto de fórmula (XXIII) tiene una fórmula seleccionada entre:



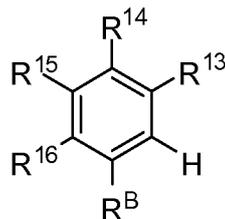
25 en la que cada R³⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₄, -OH, -OR³¹, -NHR³¹, -N(R³¹)₂, -CONHR³¹, -CON(R³¹)₂ y R³¹ es alquilo C₁-C₄.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que R² es CH₃. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que X1 es N.

30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que Y es un -CH₂-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que R²¹ es alquilo.

35 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que W es -O-. Otra realización proporciona un

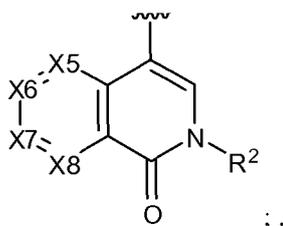
- compuesto de fórmula (XXIII), en la que W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIII), en la que W es -O- y X es cicloalquilalquinilo.
- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XXIV)

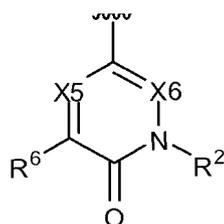
en la que,

- 15 R¹³ es -Y-Z;
 Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;
 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₃R²¹ o -N(R²²)₂;
 R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;
 R¹⁵ es halógeno o U-V, en la que U es un enlace, -O- o -CH₂- y V es -CN, alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R¹⁶ es hidrógeno;
 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R^B es



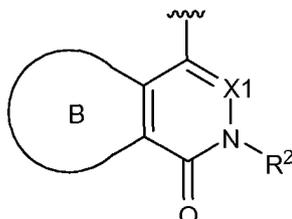
en la que

- 30 R² es CH₃;
 X⁵ es C-H;
 X⁶ es C-R⁶;
 X⁷ es C-R⁷;
 X⁸ es C-H;
 R⁶ es hidrógeno o halógeno;
 R⁷ es hidrógeno o halógeno; o
 R^B es



en la que

- 5
 R^2 es CH_3 ;
 $X6$ es C-H;
 $X5$ es C- R^5 ;
 R^5 es hidrógeno o halógeno;
 R^6 es hidrógeno, alquilo, alcoxi o halógeno; o
 R^B es



en la que

- 10
 el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un átomo de oxígeno o azufre;
 R^2 es CH_3 y
 $X1$ es C-H.

15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es un enlace.

20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$ o $-N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es $-SO_2R^{21}$ o $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es $-SO_2R^{21}$.

25 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{21} es heterociclilo o heterociclilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{21} es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{21} es alquilo y el alquilo es un alquilo C_1-C_4 .

30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{22} es alquilo, cicloalquilo o aralquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{22} es hidrógeno o metilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{14} es hidrógeno.

35 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que U es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que U es $-O-$.

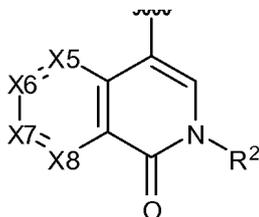
Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que U es $-CH_2-$.

40 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que V es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que V es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que V es aralquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que V es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que V es heterociclilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que V es heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que V es heteroarilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que V es alquinilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

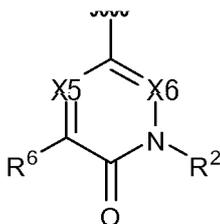
la que Y es un enlace, Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, U es $-O-$ y V es arilo, aralquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es un enlace, Z es $-SO_2R^{21}$, U es $-O-$ y V es arilo, aralquilo o cicloalquilalquilo.

5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^B es



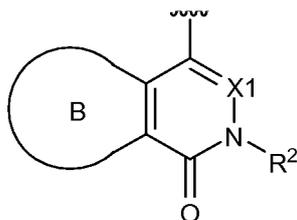
10 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^6 es halógeno y R^7 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^6 es hidrógeno y R^7 es halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^B es



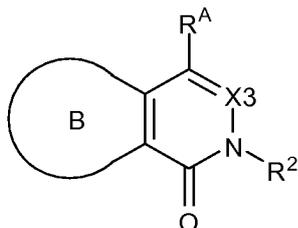
15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 es hidrógeno y R^6 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^6 es metilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^B es



20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene un oxígeno.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

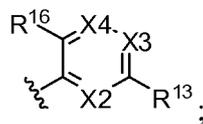


Fórmula (XXV)

25 en la que,

el anillo B es un anillo carbociclilo, no aromático, de 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido;

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;
 X³ es C-H o N;
 R^A es



- 5 X² es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
 R¹³ es -Y-Z;
 Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;
 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;
- 10 X³ es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 X⁴ es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;
 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y
 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es un anillo carbociclilo, no aromático, de 5 miembros, opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es un anillo carbociclilo, no aromático, de 6 miembros, opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es un anillo carbociclilo, no aromático, de 7 miembros, opcionalmente sustituido.
- 20 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es CH₃.
- Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X³ es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X³ es N.
- Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es un -CH₂-.
- 30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es -SO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es -N(R²²)SO₂R²¹.
- 35 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es -SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es -N(R²²)SO₂N(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es -CON(R²²)₂. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es -N(R²²)CO₂R²¹. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es -N(R²²)CON(R²²)₂.
- 40 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R²¹ es alquilo.
- 45 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X⁴ es C-R¹⁵. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que W es -NH-.
- 50 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal

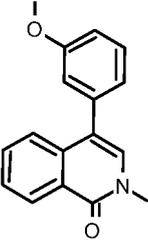
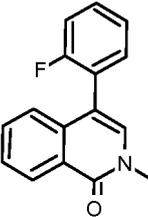
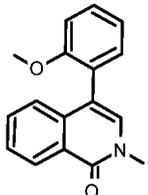
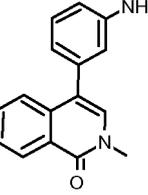
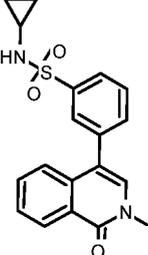
farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es cicloalquilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que W es -O- y X es cicloalquilalquilo.

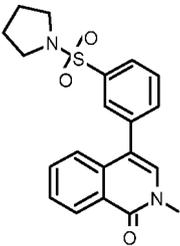
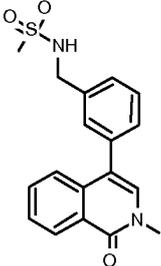
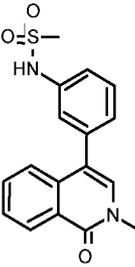
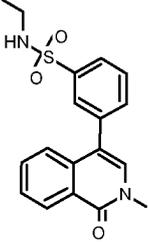
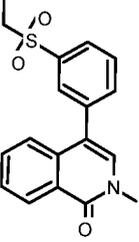
5

En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido desvelado en el presente documento tiene la estructura proporcionada en la tabla 1.

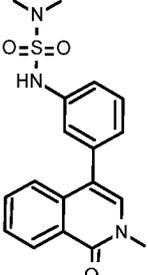
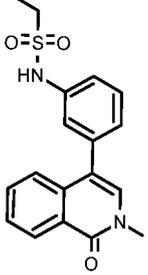
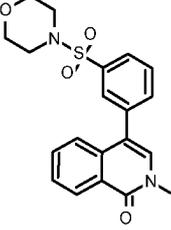
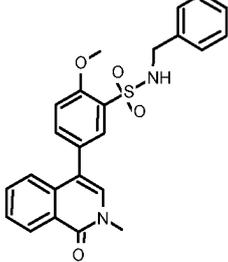
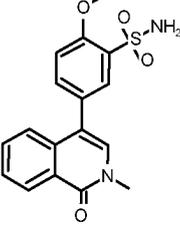
TABLA 1

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
2		4-(3-metoxifenil)-2-metilisoquinolin-1-ona
3		4-(2-fluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona
4		4-(2-metoxifenil)-2-metilisoquinolin-1-ona
5		4-(3-aminofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona
6		N-ciclopropil-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida

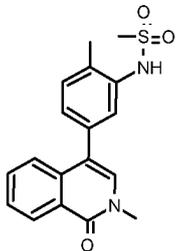
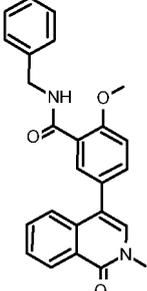
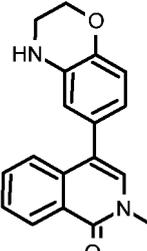
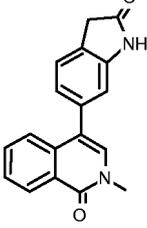
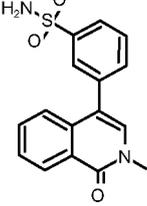
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
7		2-metil-4-(3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)isoquinolin-1-ona
8		N-[[3-(2-metil-1-oxisoquinolin-4-il)fenil]metil]metanosulfonamida
9		N-[3-(2-metil-1-oxisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
10		N-etil-3-(2-metil-1-oxisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida
11		4-(3-etilsulfonilfenil)-2-metilisquinolin-1-ona

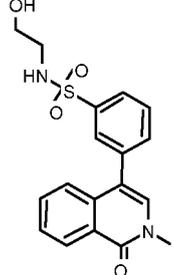
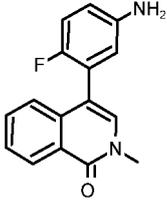
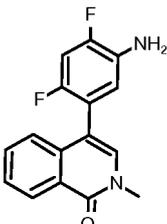
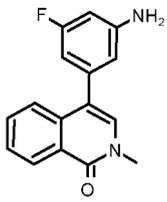
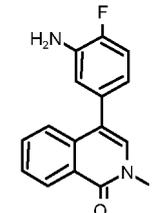
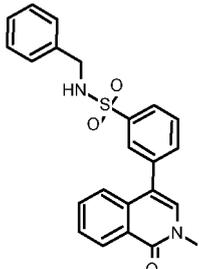
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
12		4-[3-(dimetilsulfamoilamino)fenil]-2-metil-1-oxoisoquinolina
13		N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]etanosulfonamida
14		2-metil-4-(3-morfolin-4-ilsulfonilfenil)isoquinolin-1-ona
15		N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida
16		2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida

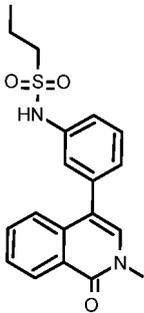
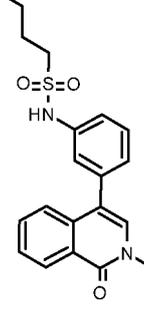
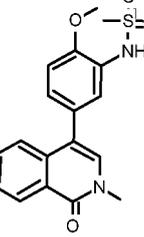
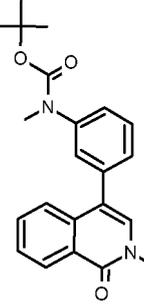
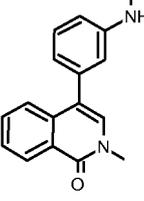
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
17		N-[2-metil-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
18		N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzamida
19		4-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona
20		2-metil-4-(2-oxo-1,3-dihidroindol-6-il)isoquinolin-1-ona
21		3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida

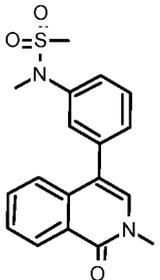
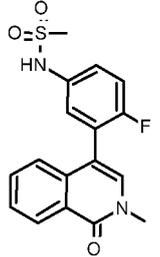
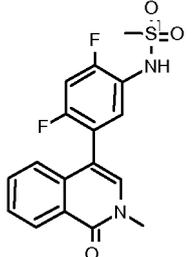
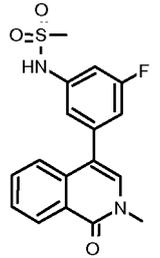
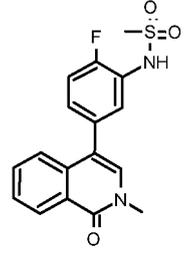
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
22		N-(2-hidroxietyl)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida
23		4-(5-amino-2-fluorofenil)-2-metilisquinolin-1-ona
24		4-(5-amino-2,4-difluorofenil)-2-metilisquinolin-1-ona
25		4-(3-amino-5-fluorofenil)-2-metilisquinolin-1-ona
26		4-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilisquinolin-1-ona
27		N-bencil-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida

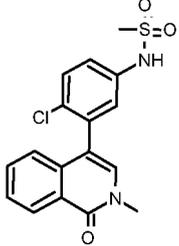
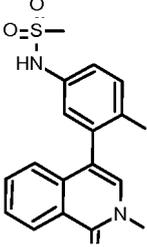
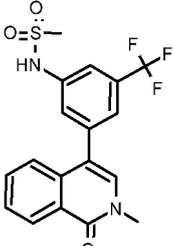
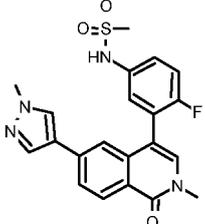
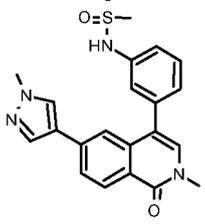
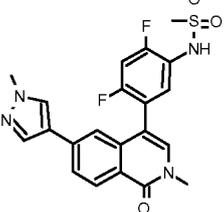
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
28		N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]propan-1-sulfonamida
29		N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]butan-1-sulfonamida
30		N-[2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
31		N-metil-N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]carbamato de <i>terc</i> -butilo
32		2-metil-4-[3-(metilamino)fenil]isoquinolin-1-ona

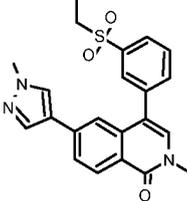
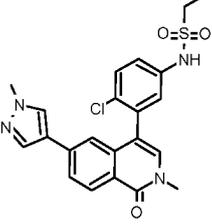
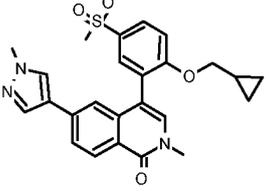
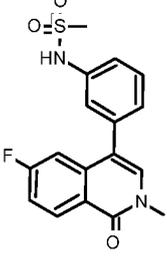
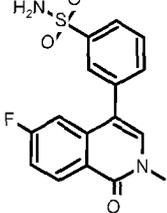
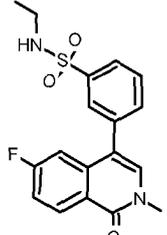
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
33		N-metil-N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
34		N-[4-fluoro-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
35		N-[2,4-difluoro-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
36		N-[3-fluoro-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
37		N-[2-fluoro-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida

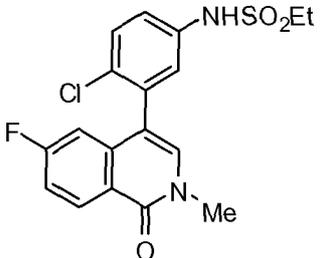
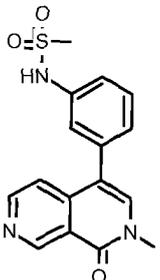
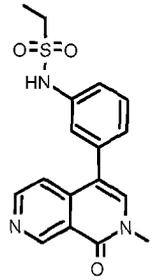
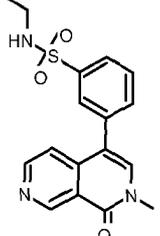
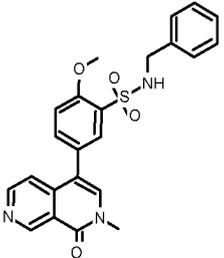
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
38		N-[4-cloro-3-(2-metil-1-oxisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
39		N-[4-metil-3-(2-metil-1-oxisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
40		N-[3-(2-metil-1-oxisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida
41		N-[4-fluoro-3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida
42		N-[3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida
43		N-[2,4-difluoro-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida

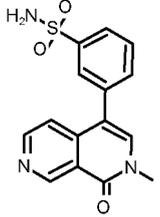
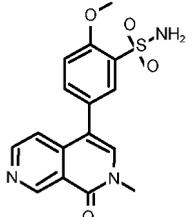
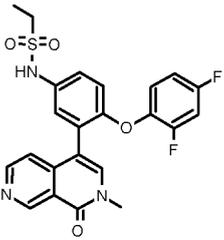
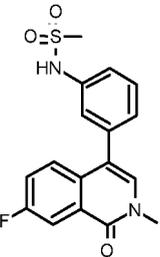
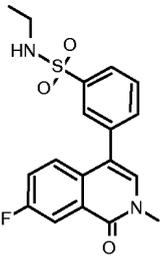
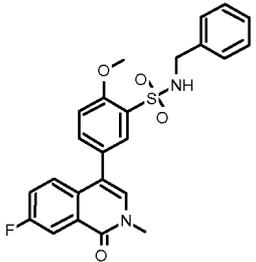
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
44		4-(3-etilsulfonylfenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
45		N-[4-cloro-3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]etanosulfonamida
46		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
47		N-[3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
48		3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida
49		N-etil-3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida

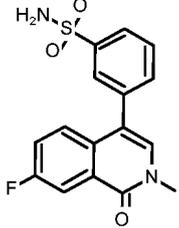
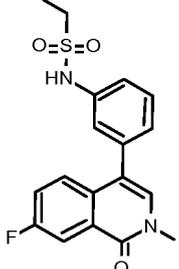
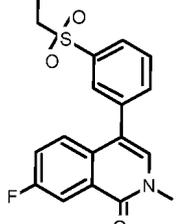
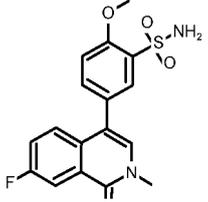
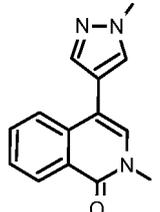
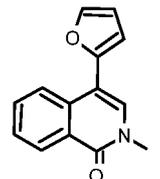
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
50		N-[4-cloro-3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida
51		N-[3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]metanosulfonamida
52		N-[3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida
53		N-etil-3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida
54		N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida

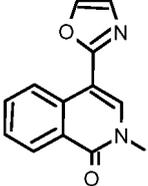
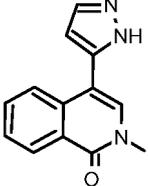
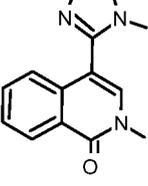
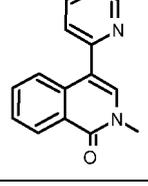
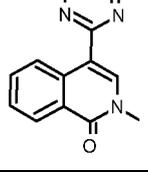
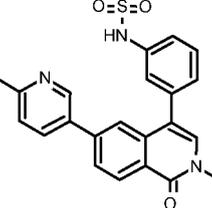
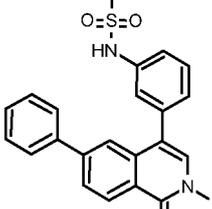
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
55		3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida
56		2-metoxi-5-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida
57		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida
58		N-[3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
59		N-etil-3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida
60		N-bencil-5-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-metoxibencenosulfonamida

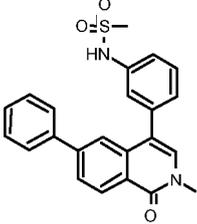
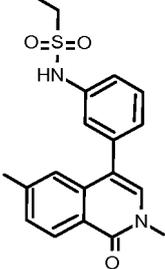
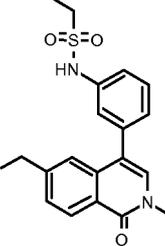
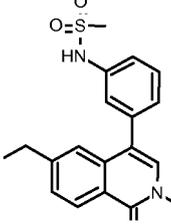
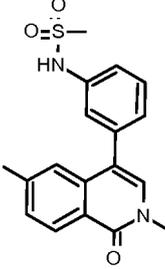
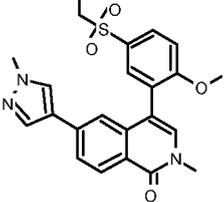
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
61		3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida
62		N-[3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida
63		4-(3-etilsulfonilfenil)-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona
64		5-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-metoxibencenosulfonamida
65		2-metil-4-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
66		4-(furan-2-il)-2-metilisoquinolin-1-ona

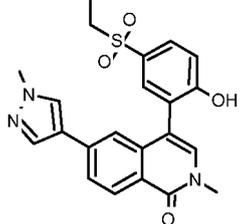
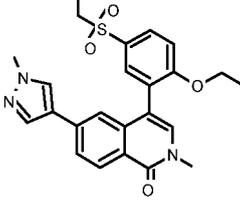
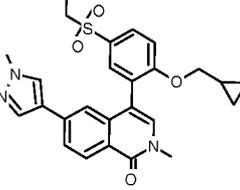
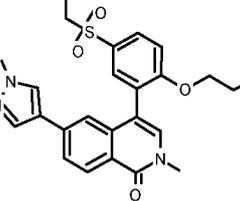
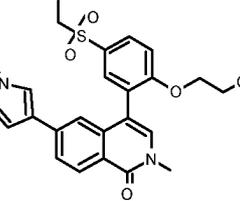
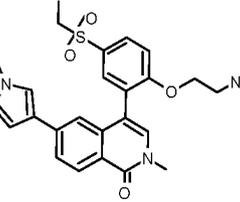
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
67		2-metil-4-(1,3-oxazol-2-il)isoquinolin-1-ona
68		2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-1-ona
69		2-metil-4-(1-metilimidazol-2-il)isoquinolin-1-ona
70		2-metil-4-piridin-2-ilisoquinolin-1-ona
71		2-metil-4-pirimidin-2-ilisoquinolin-1-ona
72		N-[3-[2-metil-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]jetanosulfonamida
73		N-[3-(2-metil-1-oxo-6-fenilisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida

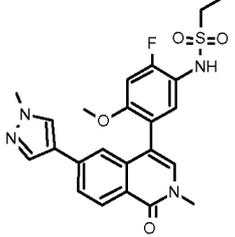
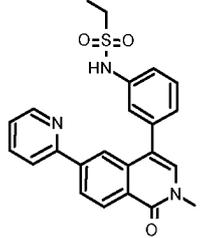
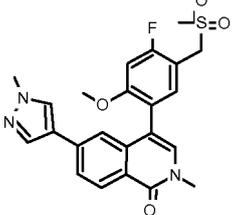
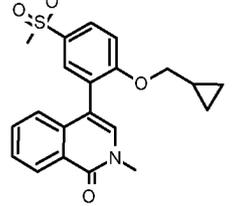
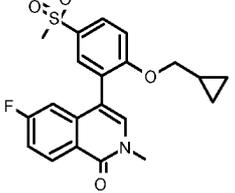
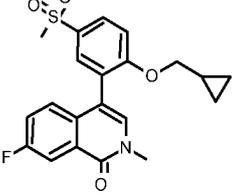
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
74		N-[3-(2-metil-1-oxo-6-fenilisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
75		N-[3-(2,6-dimetil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida
76		N-[3-(6-etil-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida
77		N-[3-(6-etil-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
78		N-[3-(2,6-dimetil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
79		4-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

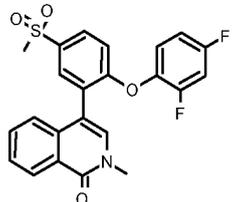
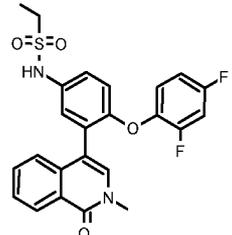
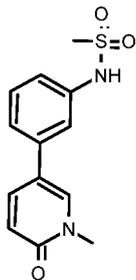
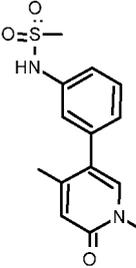
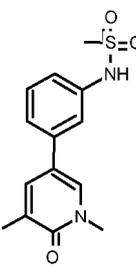
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
80		4-(5-etilsulfonyl-2-hidroxiifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
81		4-(2-etoxi-5-etilsulfonylifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
82		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylifenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
83		4-(5-etilsulfonyl-2-propoxifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
84		4-[5-etilsulfonyl-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
85		4-[2-(2-aminoetoxi)-5-etilsulfonylifenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

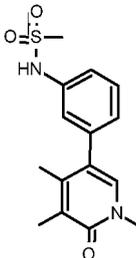
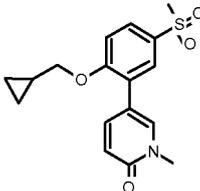
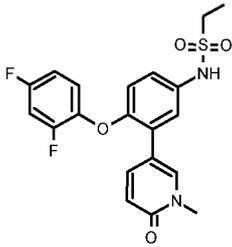
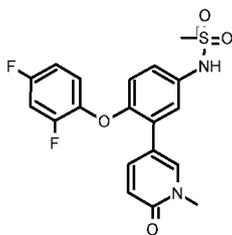
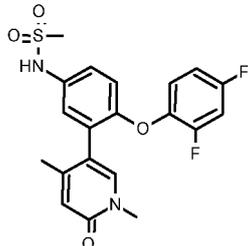
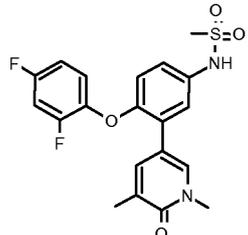
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
86		N-[2-fluoro-4-metoxi-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]etanosulfonamida
87		N-[3-(2-metil-1-oxo-6-piridin-2-ilisoquinolin-4-il)fenil]etanosulfonamida
88		4-[4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
89		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
90		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona
91		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona

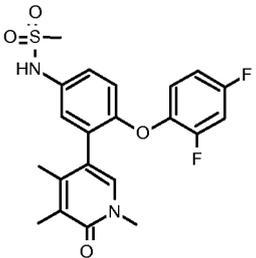
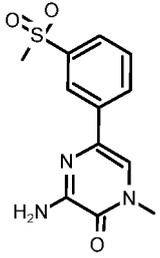
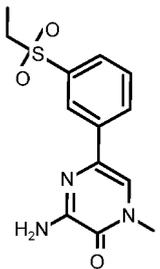
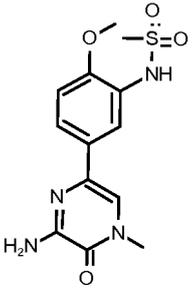
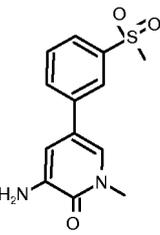
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
92		4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
93		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
94		N-[3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
95		N-[3-(1,4-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
96		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida

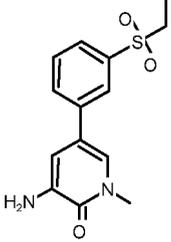
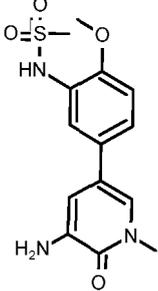
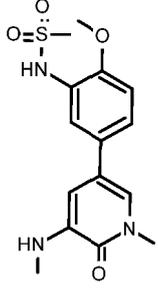
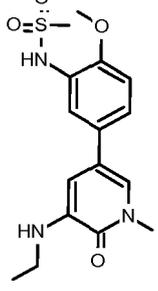
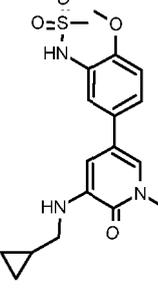
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
97		N-[3-(1,4,5-trimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
98		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona
99		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
100		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
101		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,4-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
102		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida

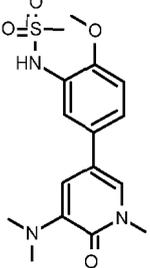
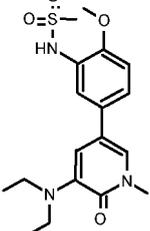
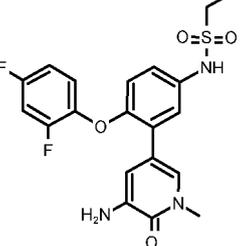
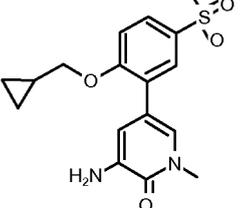
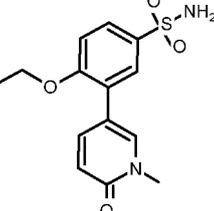
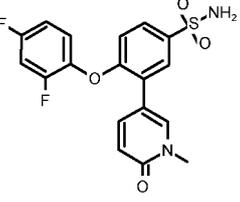
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
103		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(1,4,5-trimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
104		3-amino-1-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)pirazin-2-ona
105		3-amino-5-(3-etilsulfonilfenil)-1-metilpirazin-2-ona
106		N-[5-(6-amino-4-metil-5-oxopirazin-2-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida
107		3-amino-1-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)piridin-2-ona

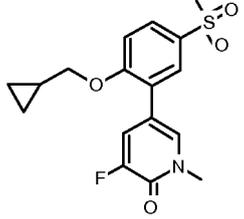
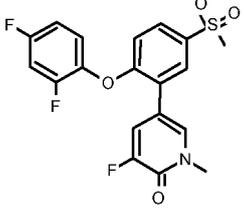
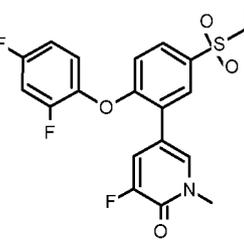
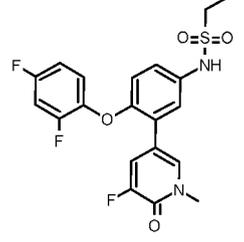
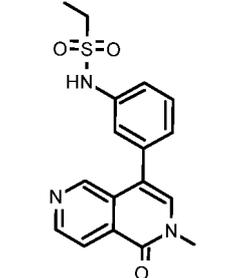
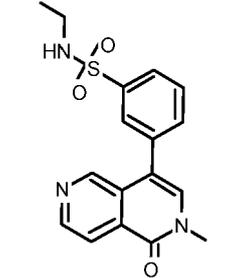
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
108		3-amino-5-(3-etilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona
109		N-[5-(5-amino-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida
110		N-[2-metoxi-5-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida
111		N-[5-[5-(etilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida
112		N-[5-[5-(ciclopropilmetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida

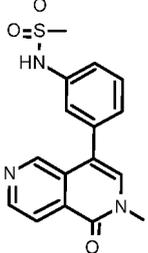
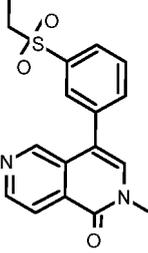
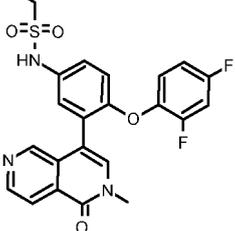
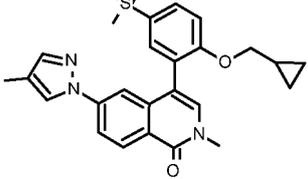
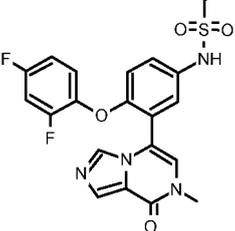
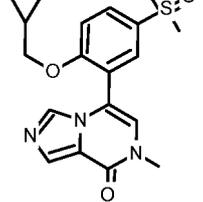
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
113		N-[5-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida
114		N-[5-[5-(dietilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida
115		N-[3-(5-amino-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]jetanosulfonamida
116		3-amino-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona
117		4-etoxi-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida
118		4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida

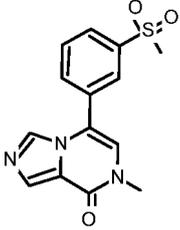
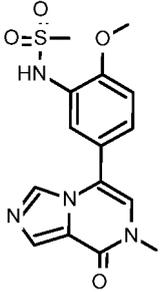
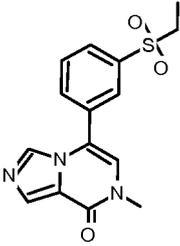
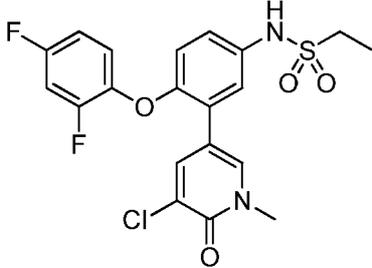
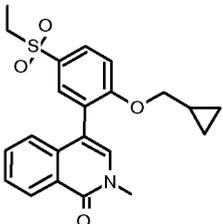
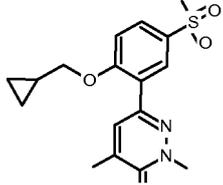
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
119		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona
120		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona
121		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona
122		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida
123		N-[3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]etanosulfonamida
124		N-etil-3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida

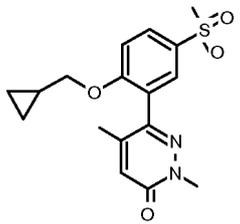
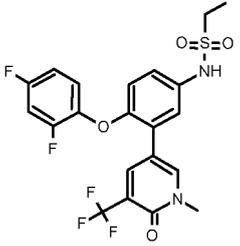
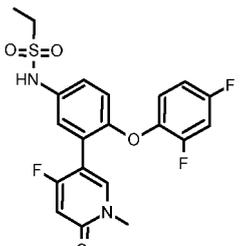
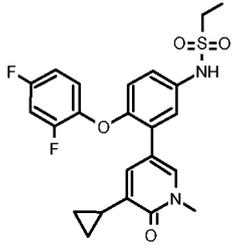
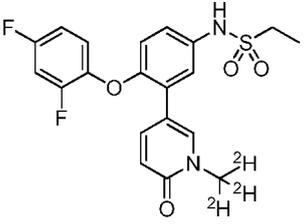
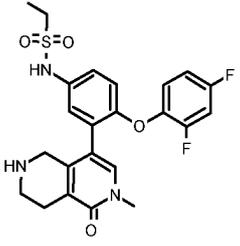
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
125		N-[3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]metanosulfonamida
126		4-(3-etilsulfonilfenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1-ona
127		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida
128		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(4-metilpirazol-1-il)isoquinolin-1-ona
129		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]jetanosulfonamida
130		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

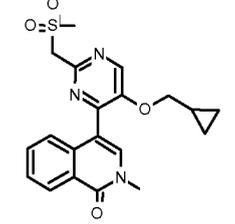
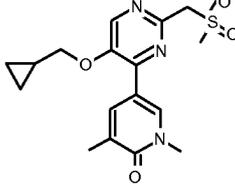
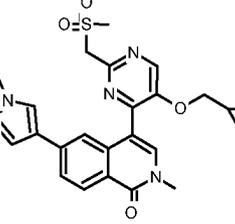
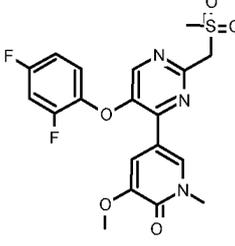
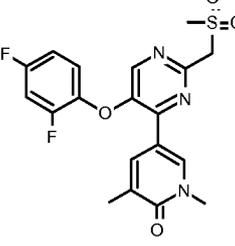
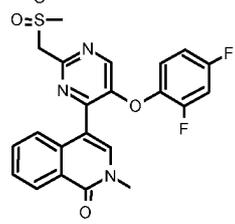
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
131		7-metil-5-(3-metilsulfonylfenil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
132		N-[2-metoxi-5-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]metanosulfonamida
133		5-(3-etilsulfonylfenil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
134		N-[3-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida
135		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
136		6-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-2,4-dimetilpiridazin-3-ona

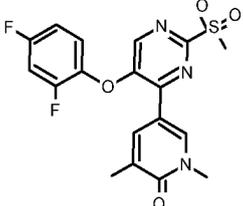
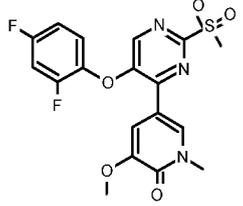
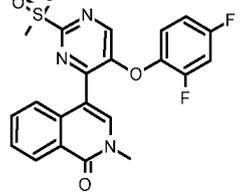
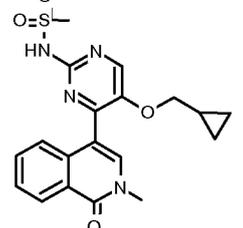
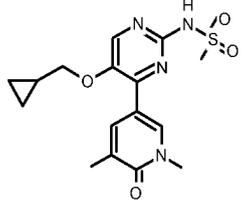
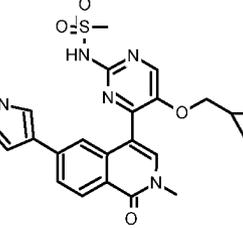
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
137		6-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylphenil]-2,5-dimetilpiridazin-3-ona
138		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida
139		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida
140		N-[3-(5-ciclopropil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida
141		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-(² H ₃)metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida
142		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

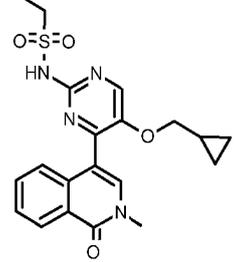
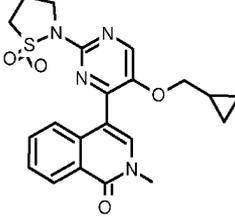
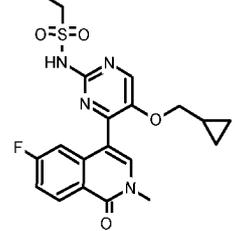
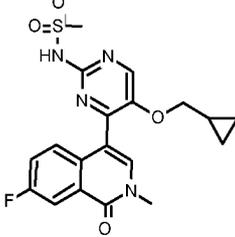
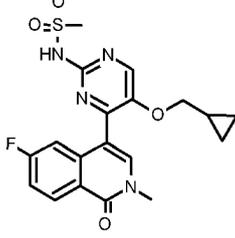
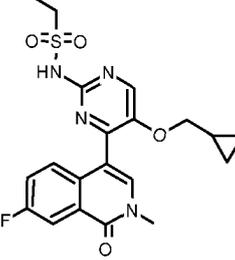
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
143		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
144		5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
145		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
146		5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
147		5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
148		4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
149		5-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
150		5-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
151		4-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
152		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
153		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
154		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]pirimidin-2-il]metanosulfonamida

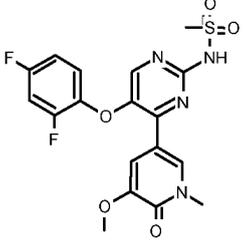
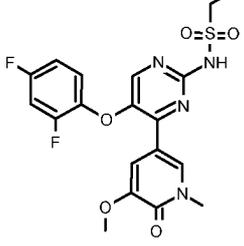
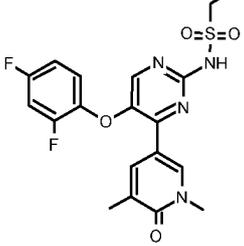
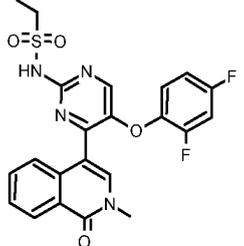
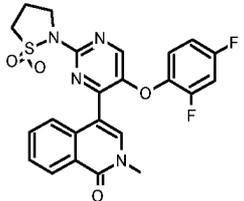
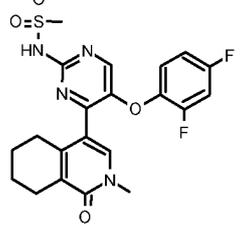
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
155		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
156		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
157		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
158		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
159		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
160		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida

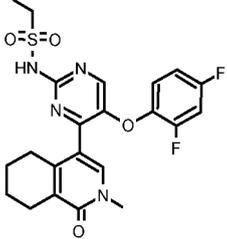
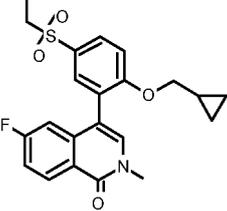
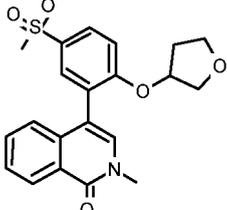
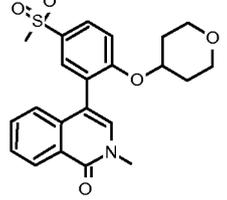
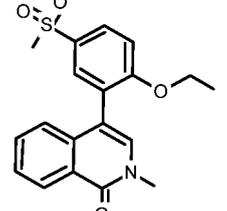
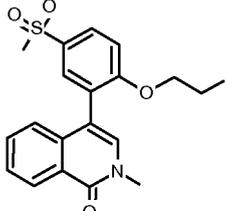
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
161		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]-N-etilmetanosulfonamida
162		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]-N-etilmetanosulfonamida
163		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
164		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
165		N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
166		N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida

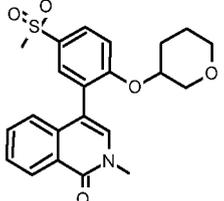
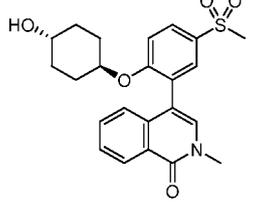
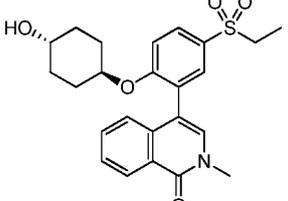
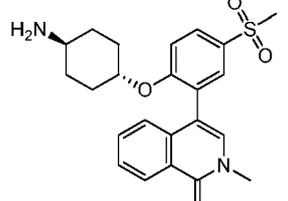
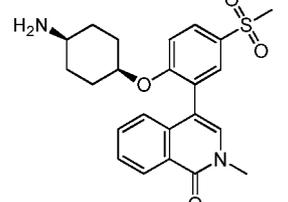
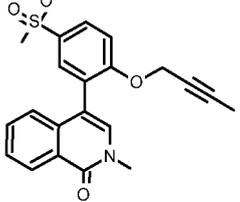
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
167		N-[5-(2,4-difluorofenoxy)-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
168		N-[5-(2,4-difluorofenoxy)-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
169		N-[5-(2,4-difluorofenoxy)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
170		N-[5-(2,4-difluorofenoxy)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
171		4-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
172		N-[5-(2,4-difluorofenoxy)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida

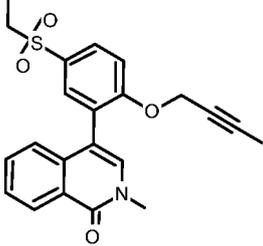
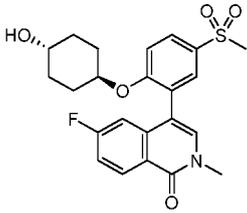
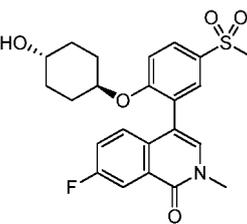
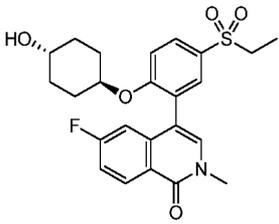
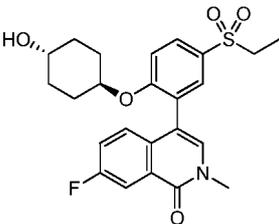
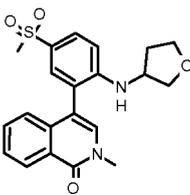
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
173		N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
174		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona
175		2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona
176		2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxan-4-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona
177		4-(2-etoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona
178		2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-propoxifenil)isoquinolin-1-ona

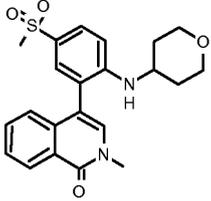
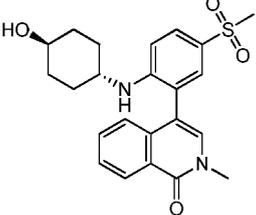
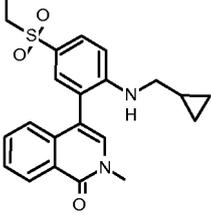
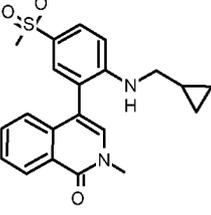
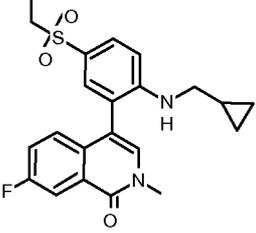
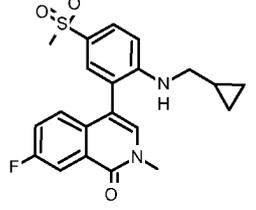
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
179		2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxan-3-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona
180		4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
181		4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
182		4-[2-(trans-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
183		4-[2-(cis-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
184		4-(2-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona

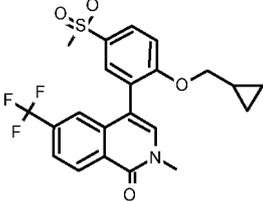
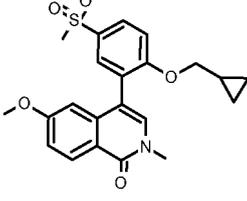
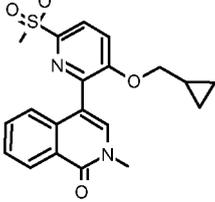
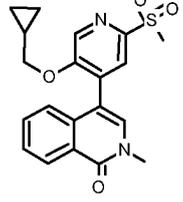
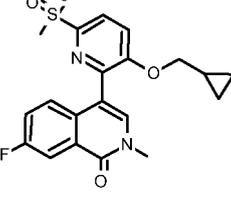
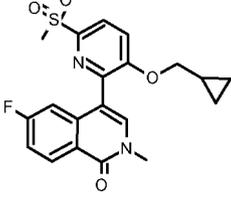
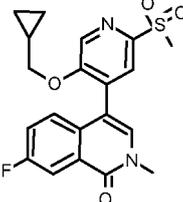
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
185		4-(2-but-2-inoxi-5-etilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona
186		6-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
187		7-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
188		4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona
189		4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona
190		2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-ilamino)fenil]isoquinolin-1-ona

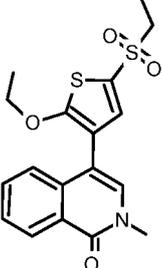
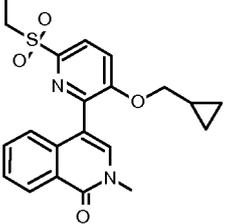
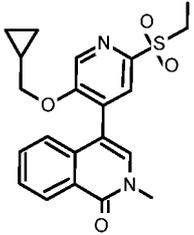
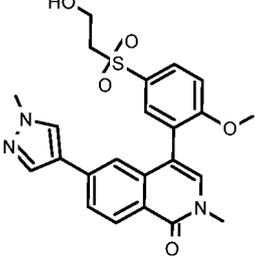
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
191		2-metil-4-[5-metilsulfonyl-2-(oxan-4-ilamino)fenil]isoquinolin-1-ona
192		4-[2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-5-metilsulfonylfenil]-2-metilsisoquinolin-1-ona
193		4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonylfenil]-2-metilsisoquinolin-1-ona
194		4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonylfenil]-2-metilsisoquinolin-1-ona
195		4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonylfenil]-7-fluoro-2-metilsisoquinolin-1-ona
96		4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonylfenil]-7-fluoro-2-metilsisoquinolin-1-ona

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
197		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(trifluorometil)isoquinolin-1-ona
198		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metoxi-2-metilisoquinolin-1-ona
199		4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
200		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpiridin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
201		4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona
202		4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona
203		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpiridin-4-il]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona

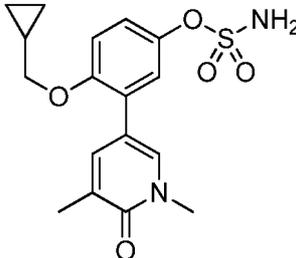
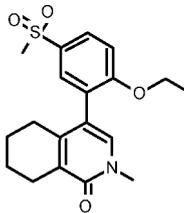
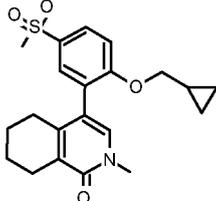
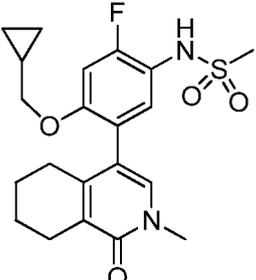
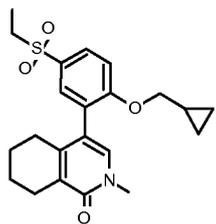
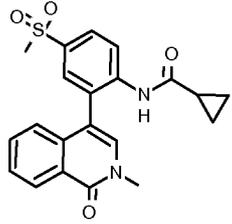
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
204		4-(2-etoxi-5-etilsulfonitiofen-3-il)-2-metilisoquinolin-1-ona
205		4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonitiofen-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
206		4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-etilsulfonilpiridin-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
207		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etilsulfonilpiridin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
208		4-[5-(2-hidroxietilsulfonil)-2-metoxifenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

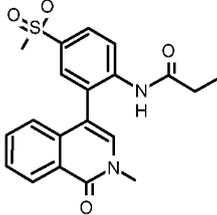
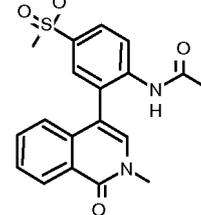
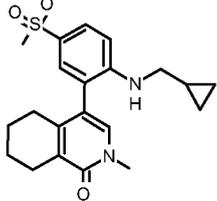
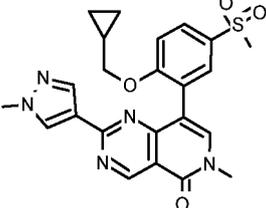
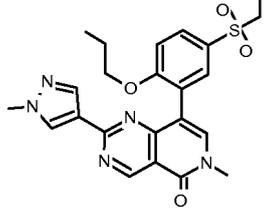
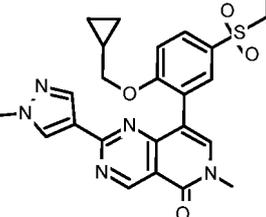
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
209		N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluoro-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]etanosulfonamida
210		4-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-2-metil-6-(1H-pirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
211		4-(2-etoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona
212		2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-4-(5-metilsulfonil-2-propoxifenil)isoquinolin-1-ona
213		N-[2-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]piridin-4-il]etanosulfonamida
214		[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]sulfamato

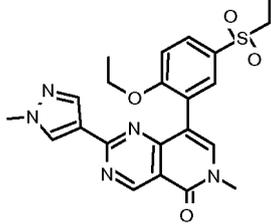
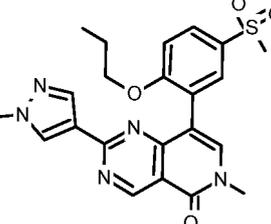
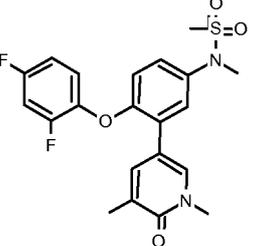
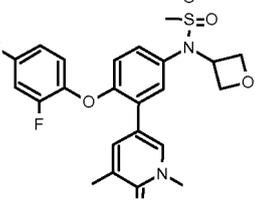
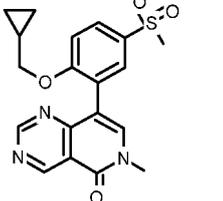
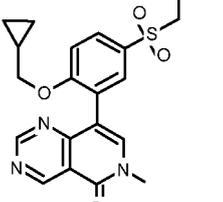
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
215		[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]sulfamato
216		4-(2-etoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona
217		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona
218		N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluoro-5-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida
219		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona
220		N-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-4-metilsulfonilfenil]ciclopropanocarboxamida

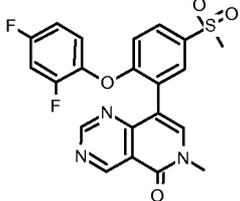
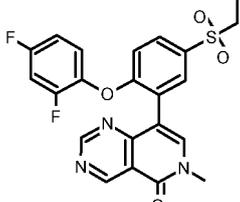
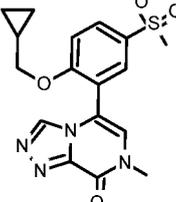
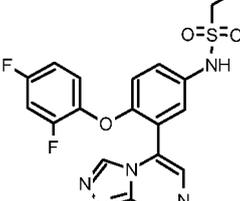
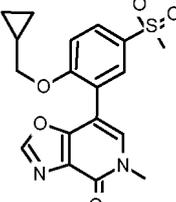
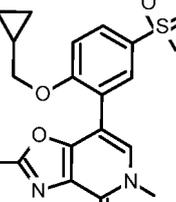
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
221		N-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-4-metilsulfonilfenil]propanamida
222		N-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-4-metilsulfonilfenil]acetamida
223		4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona
224		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona
225		8-(5-etilsulfonil-2-propoxifenil)-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona
226		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

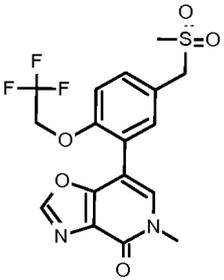
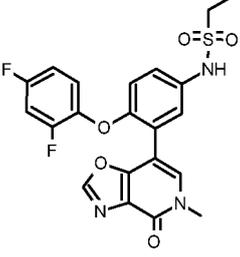
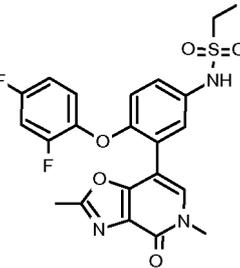
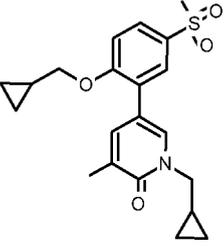
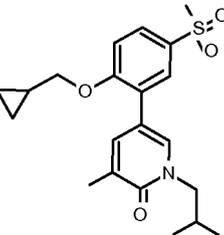
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
227		8-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona
228		6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-8-(5-metilsulfonil-2-propoxifenil)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona
229		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]-N-metilmetanosulfonamida
230		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]-N-(oxetan-3-il)metanosulfonamida
231		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona
232		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

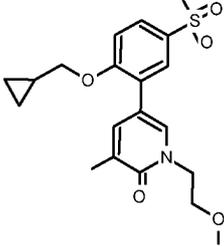
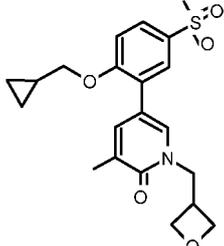
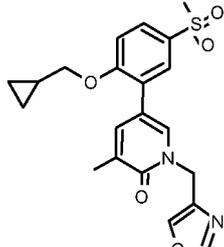
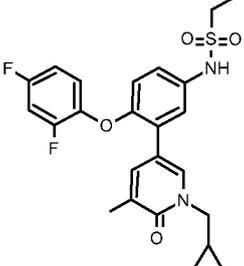
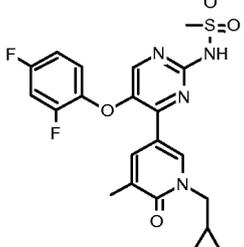
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
233		8-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonylphenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona
234		8-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonylphenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona
235		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylphenil]-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ona
236		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(7-metil-8-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-il)fenil]etanosulfonamida
237		7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylphenil]-5-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona
238		7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylphenil]-2,5-dimetil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

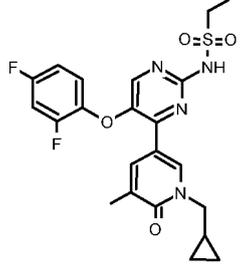
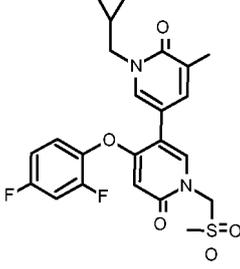
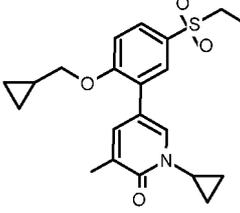
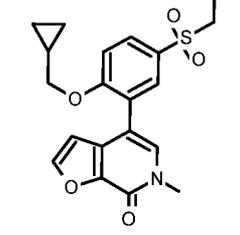
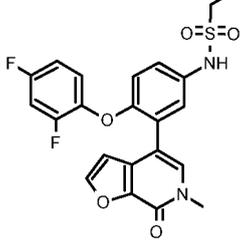
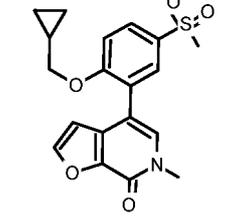
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
239		5-metil-7-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona
240		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metil-4-oxo-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-7-il)fenil]jetanosulfonamida
241		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2,5-dimetil-4-oxo-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-7-il)fenil]jetanosulfonamida
242		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-(ciclopropilmetil)-3-metilpiridin-2-ona
243		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(2-metilpropil)piridin-2-ona

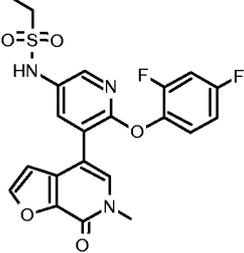
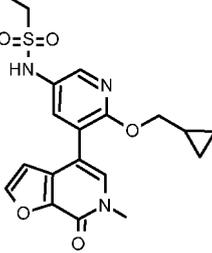
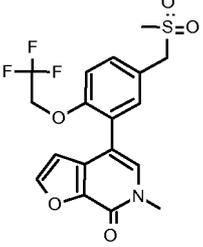
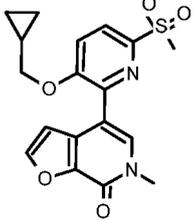
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
244		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-(2-metoxietil)-3-metilpiridin-2-ona
245		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)piridin-2-ona
246		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piridin-2-ona
247		N-[3-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida
248		N-[4-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida

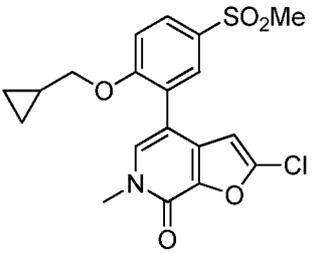
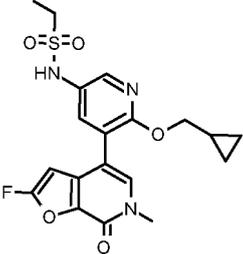
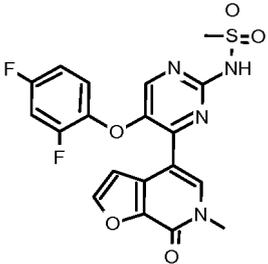
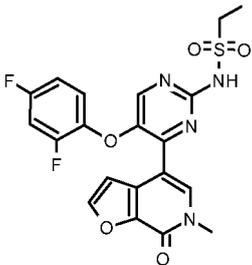
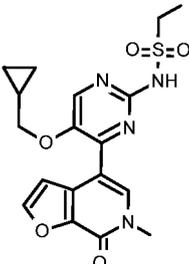
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
249		N-[4-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
250		1-(ciclopropilmetil)-5-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-3-metilpiridin-2-ona
251		1-ciclopropil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona
252		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona
253		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida
254		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

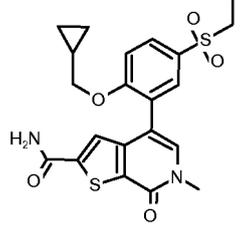
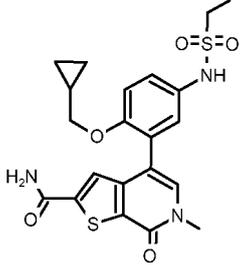
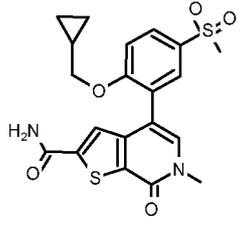
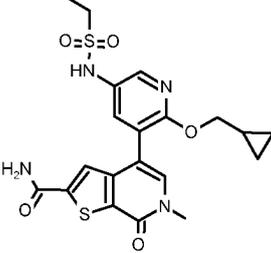
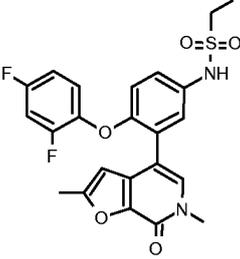
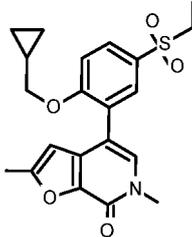
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
255		N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida
256		N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonamida
257		N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonamida
258		6-metil-4-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]furo[2,3-c]piridin-7-ona
259		4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

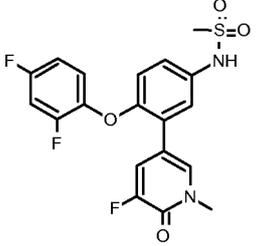
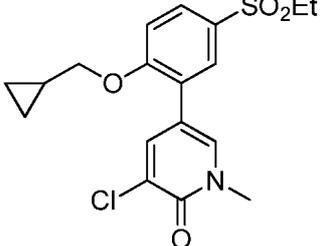
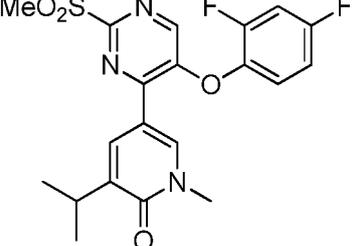
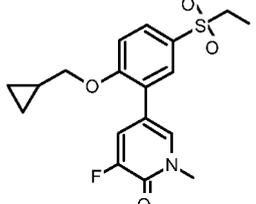
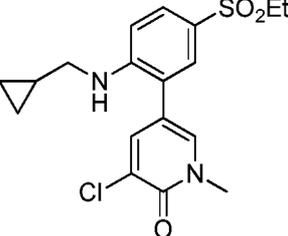
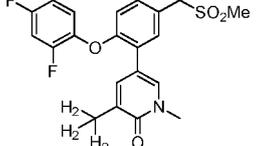
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
260		2-cloro-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona
261		N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-fluoro-6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonamida
262		N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
263		N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
264		N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
265		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida
266		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonilamino)fenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida
267		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida
268		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonilamino)piridin-3-il]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida
269		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2,6-dimetil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida
270		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2,6-dimetilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

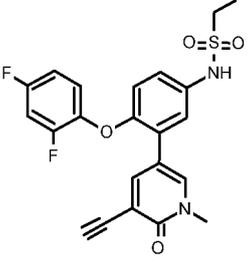
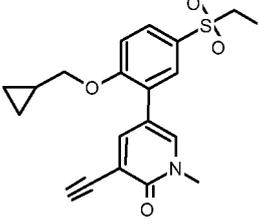
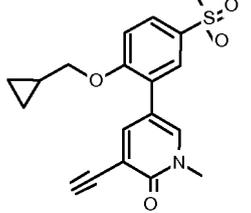
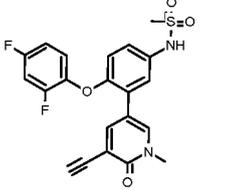
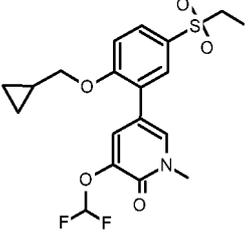
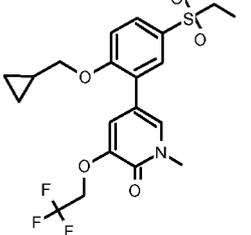
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
271		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
272		3-cloro-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona
273		5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona
274		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona
275		3-cloro-5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona
276		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metanosulfonilmetil)fenil]-3-(² H ₃)metil-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
277		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[5-(² H ₃)metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida
278		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[5-(² H ₃)metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]etan-1-sulfonamida
279		N-[3-(5-ciclopropil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxy)fenil]metanosulfonamida
280		3-ciclopropil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona
281		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(1-metil-6-oxo-5-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
282		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ona

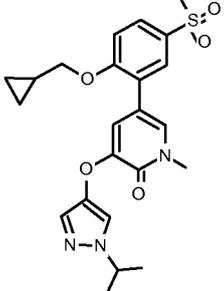
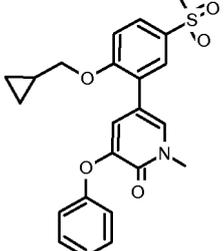
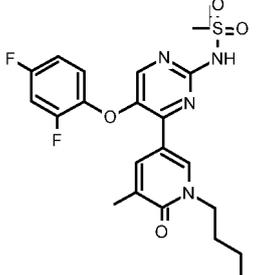
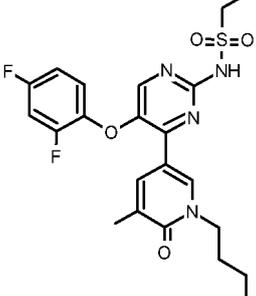
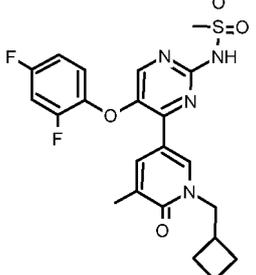
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
283		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(5-etinil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida
284		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-etinil-1-metilpiridin-2-ona
285		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-etinil-1-metilpiridin-2-ona
286		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(5-etinil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
287		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-(difluorometoxi)-1-metilpiridin-2-ona
288		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona

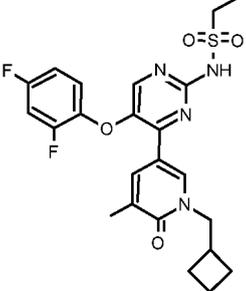
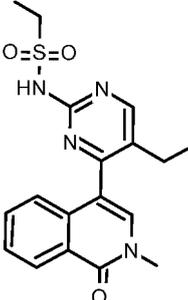
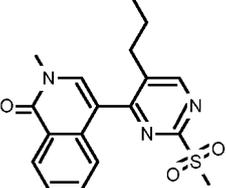
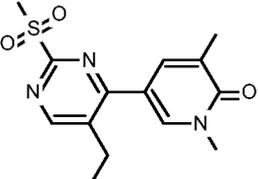
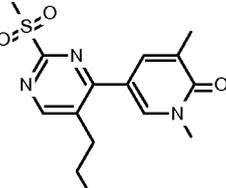
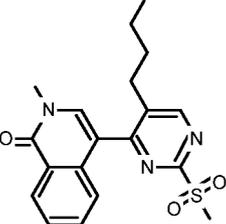
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
289		N-[3-[5-(difluorometoxi)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida
290		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida
291		3-(difluorometoxi)-5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona
292		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona
293		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona

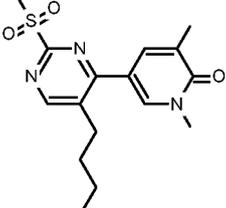
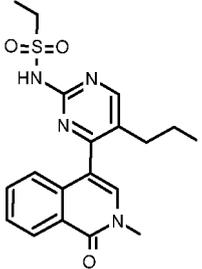
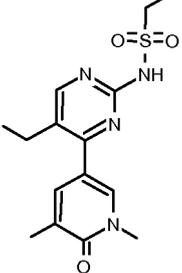
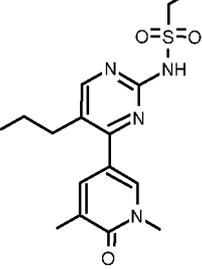
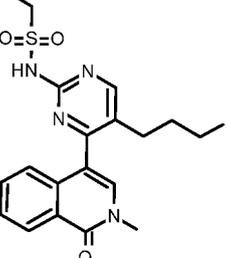
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
294		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-propan-2-ilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona
295		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-fenoxipiridin-2-ona
296		N-[4-(1-butil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida
297		N-[4-(1-butil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida
298		N-[4-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida

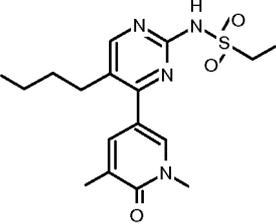
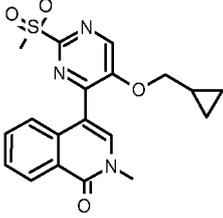
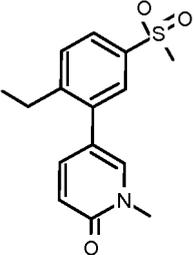
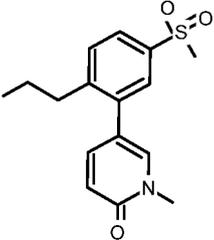
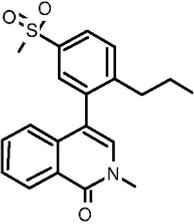
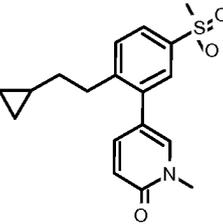
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
299		N-[4-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
300		N-[5-etil-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
301		2-metil-4-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)isoquinolin-1-ona
302		5-(5-etil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
303		1,3-dimetil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona
304		4-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-2-metilisoquinolin-1-ona

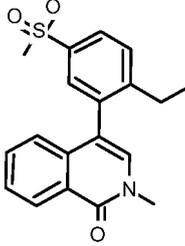
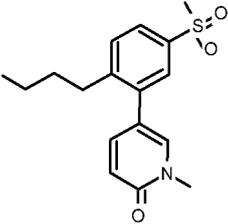
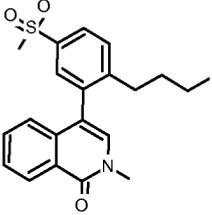
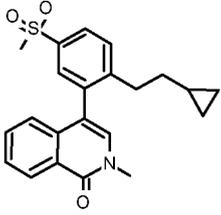
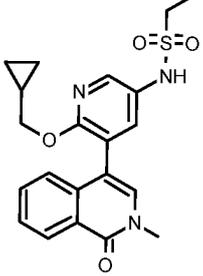
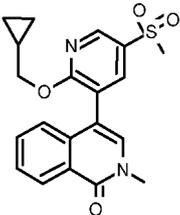
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
305		5-(5-butil-2-metilsulfonylpirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
306		N-[4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida
307		N-[4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-etilpirimidin-2-il]etanosulfonamida
308		N-[4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida
309		N-[5-butil-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida

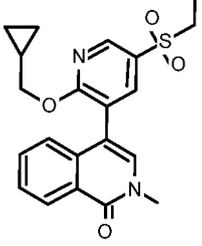
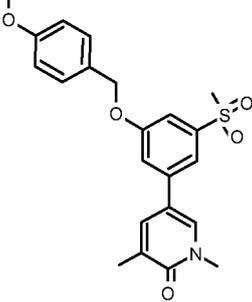
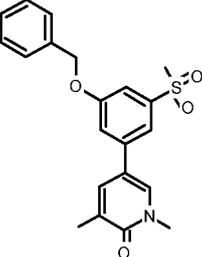
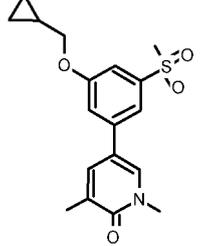
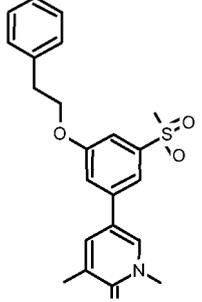
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
310		N-[5-butil-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida
311		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonylpirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
312		5-(2-etil-5-metilsulfonylfenil)-1-metilpiridin-2-ona
313		1-metil-5-(5-metilsulfonyl-2-propilfenil)piridin-2-ona
314		2-metil-4-(5-metilsulfonyl-2-propilfenil)isoquinolin-1-ona
315		5-[2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonylfenil]-1-metilpiridin-2-ona

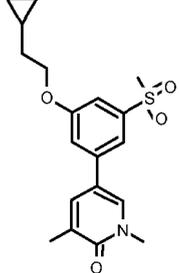
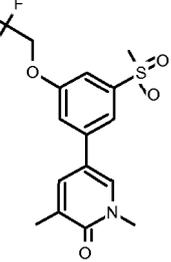
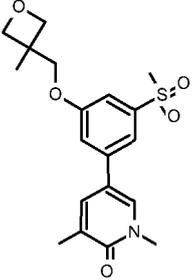
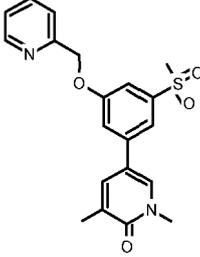
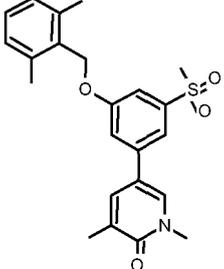
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
316		4-(2-etil-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona
317		5-(2-butil-5-metilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona
318		4-(2-butil-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona
319		4-[2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
320		N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonamida
321		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilpiridin-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
322		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilpiridin-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
323		5-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
324		1,3-dimetil-5-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)piridin-2-ona
325		5-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
326		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(2-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona

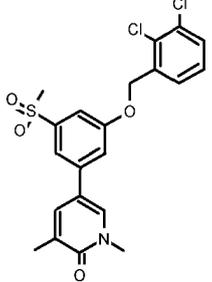
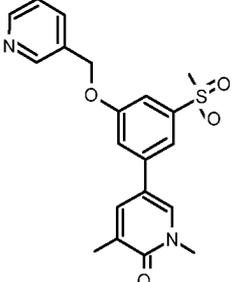
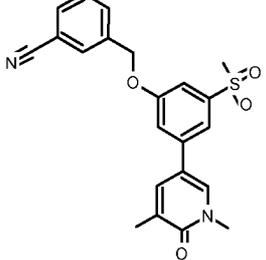
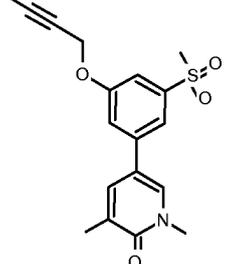
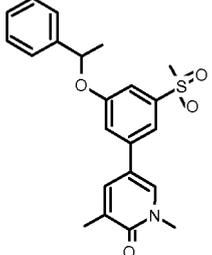
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
327		5-[3-(2-ciclopropiletoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
328		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona
329		1,3-dimetil-5-[3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]piridin-2-ona
330		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]piridin-2-ona
331		5-[3-[(2,6-dimetilfenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

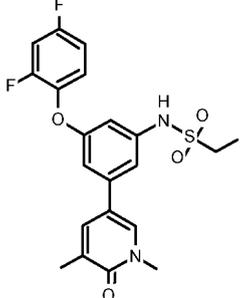
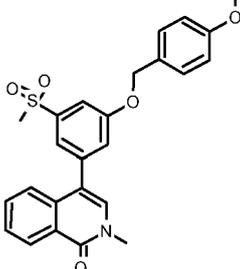
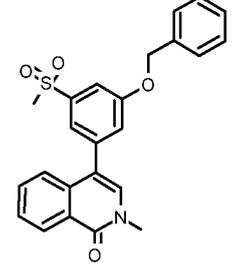
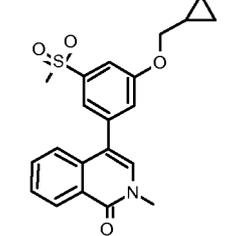
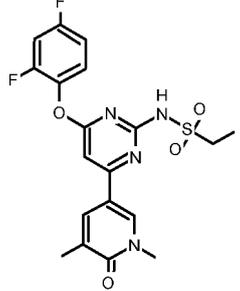
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
332		5-[3-[(2-clorofenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
333		5-[3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
334		2-[[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-metilsulfonilfenoxi]metil]benzonitrilo
335		5-[3-[(2,4-difluorofenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
336		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(1-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona

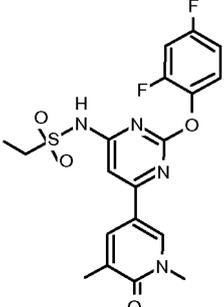
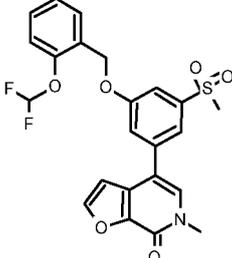
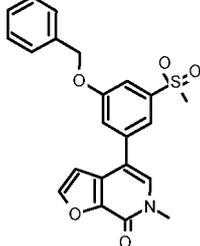
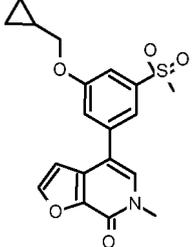
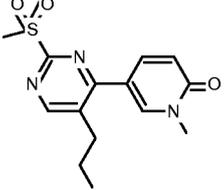
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
337		5-[3-[(2,3-diclorofenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
338		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]piridin-2-ona
339		3-[[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-metilsulfonilfenoxi]metil]benzonitrilo
340		5-(3-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
341		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(1-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona

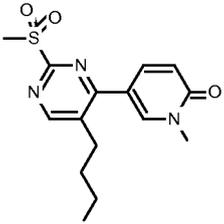
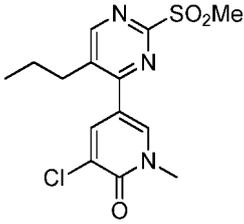
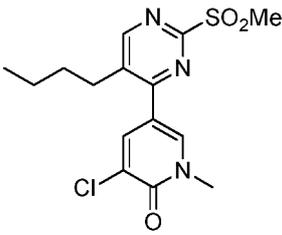
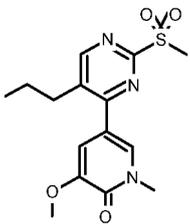
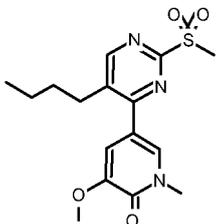
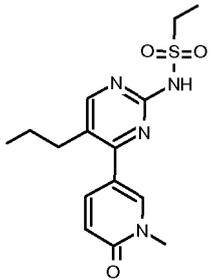
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
342		N-[3-(2,4-difluorofenoxy)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida
343		4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisouquinolin-1-ona
344		2-metil-4-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)isoquinolin-1-ona
345		4-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisouquinolin-1-ona
346		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida

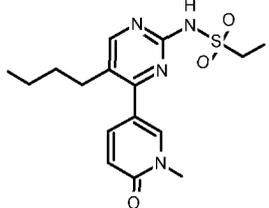
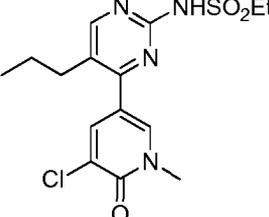
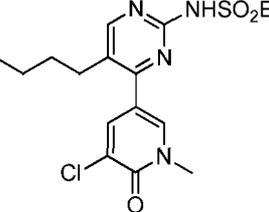
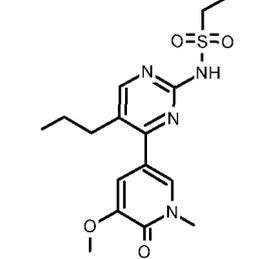
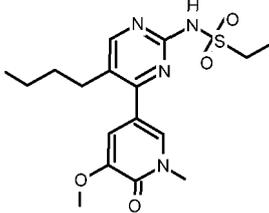
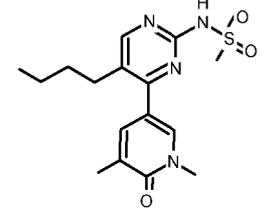
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
347		N-[2-(2,4-difluorofenoxy)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-4-il]etanosulfonamida
348		4-[3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona
349		6-metil-4-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)furo[2,3-c]piridin-7-ona
350		4-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona
351		1-metil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona

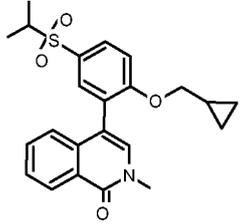
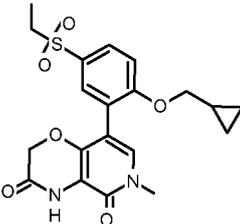
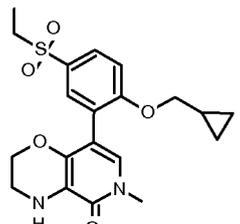
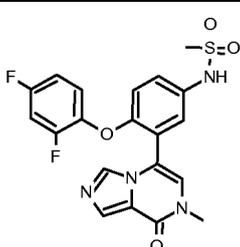
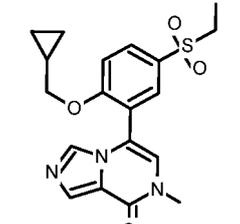
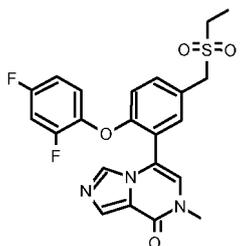
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
352		5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1-metilpiridin-2-ona
353		3-cloro-1-metil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona
354		5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2-ona
355		3-metoxi-1-metil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona
356		5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
357		N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida

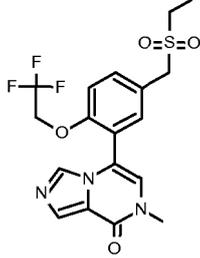
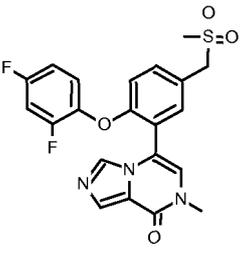
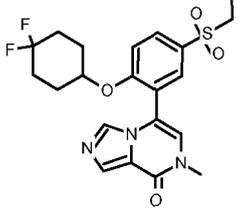
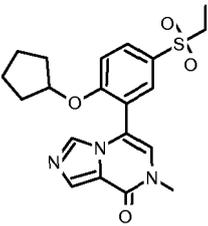
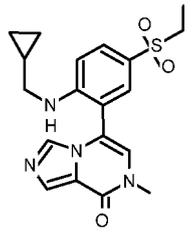
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
358		N-[5-butil-4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida
359		N-[4-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]jetanosulfonamida
360		N-[5-butil-4-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida
361		N-[4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]jetanosulfonamida
362		N-[5-butil-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida
363		N-[5-butil-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida

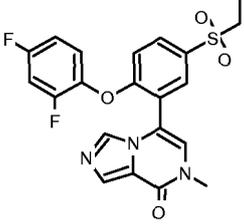
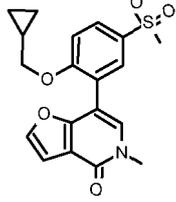
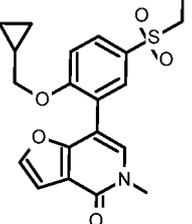
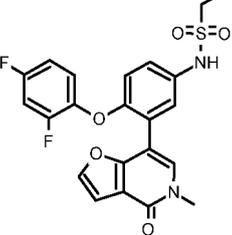
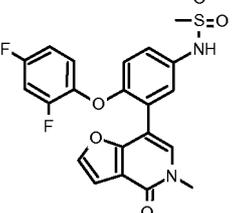
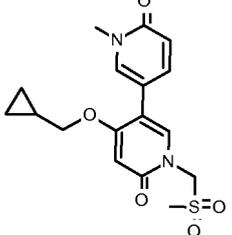
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
364		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
365		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3,5-diona
366		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-5-ona
367		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]metanosulfonamida
368		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
369		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

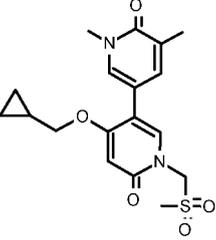
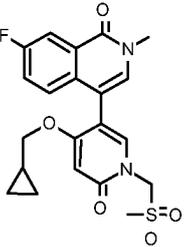
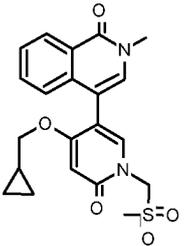
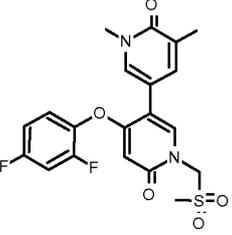
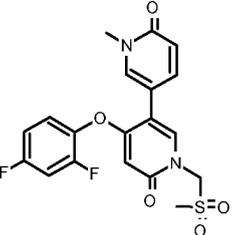
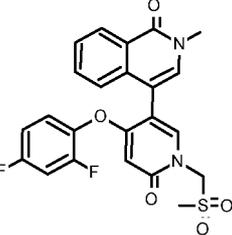
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
370		7-metil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
371		5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
372		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
373		5-[2-(4,4-difluorociclohexil)oxi-5-etilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
374		5-(2-ciclopentiloxi-5-etilsulfonilfenil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
375		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

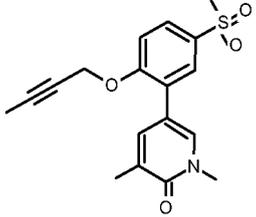
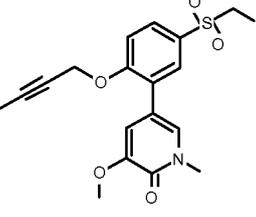
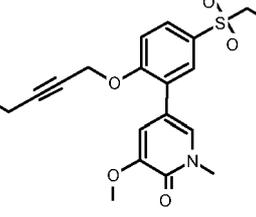
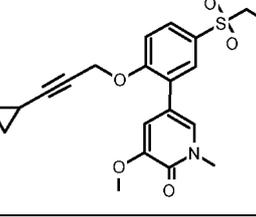
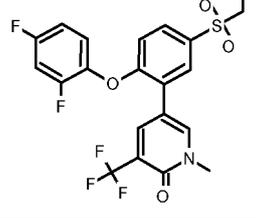
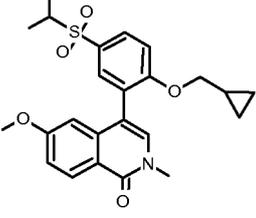
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
376		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
377		7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona
378		7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona
379		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil]etanosulfonamida
380		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil]metanosulfonamida
381		4-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona

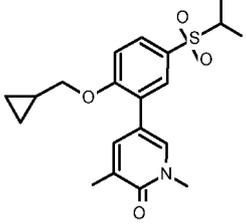
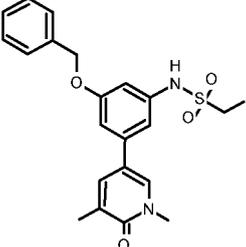
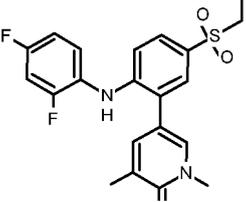
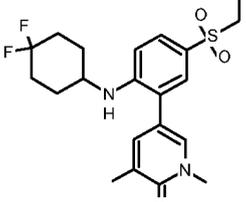
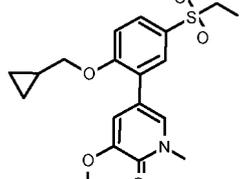
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
382		5-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
383		4-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-7-fluoro-2-metilisquinolin-1-ona
384		4-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-2-metilisquinolin-1-ona
385		5-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
386		4-(2,4-difluorofenoxi)-5-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona
387		4-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-2-metilisquinolin-1-ona

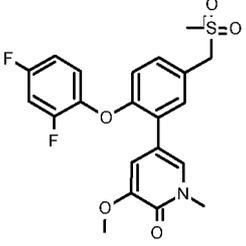
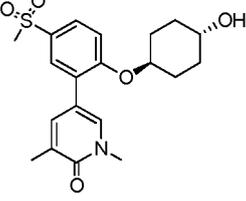
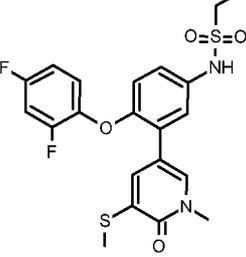
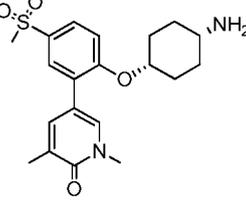
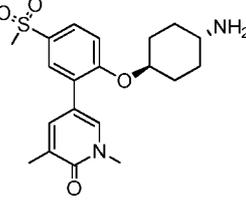
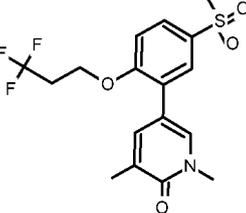
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
388		5-(2-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
389		5-(2-but-2-inoxi-5-etilsulfonilfenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
390		5-(5-etilsulfonil-2-pent-2-inoxifenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
391		5-[2-(3-ciclopropilprop-2-inoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
392		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-ona
393		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-6-metoxi-2-metilisoquinolin-1-ona

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
394		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
395		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-fenilmetoxifenil]jetanosulfonamida
396		5-[2-(2,4-difluoroanilín)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
397		5-[2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
398		5-[2-(2,4-difluoroanilín)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
399		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
400		5-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
401		5-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
402		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(1-metil-5-metilsulfanil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida
403		5-[2-(cis-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
404		5-[2-(trans-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
405		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]piridin-2-ona

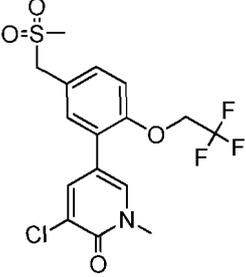
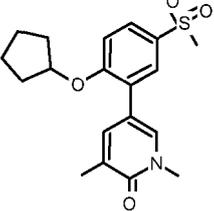
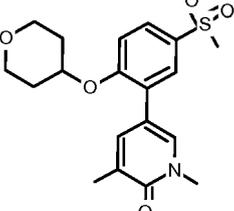
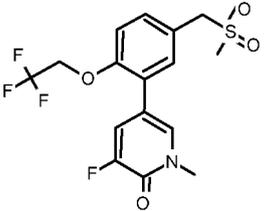
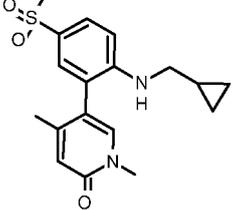
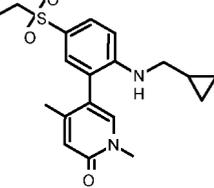
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
406		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-(2-hidroxi-etil)-3-metilpiridin-2-ona
407		5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-(2-hidroxi-etil)-3-metilpiridin-2-ona
408		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(metilamino)piridin-2-ona
409		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(metilamino)piridin-2-ona
410		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida
411		5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

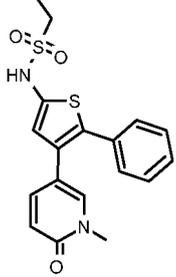
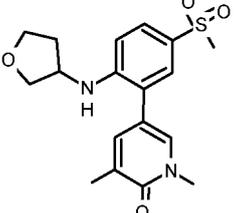
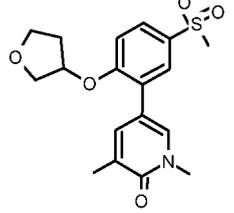
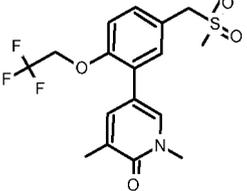
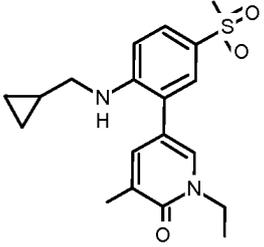
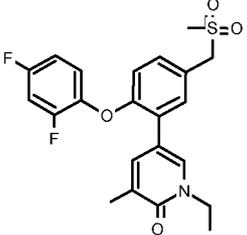
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
412		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida
413		5-[2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
414		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
415		5-[2-(4,4-difluorociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
416		5-[2-(ciclopentilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
417		5-[2-(ciclopentilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

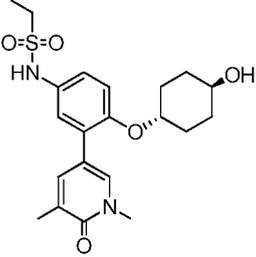
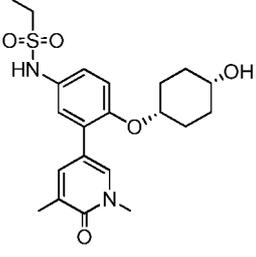
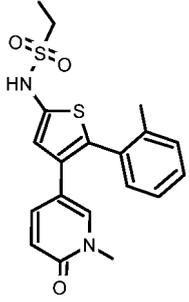
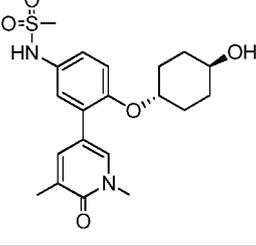
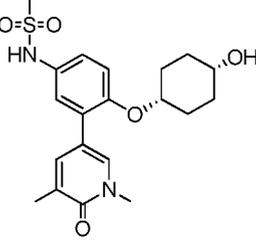
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
418		3-cloro-1-metil-5-[5-(metilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona
419		5-(2-ciclopentiloxi-5-metilsulfonylfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
420		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonyl-2-(oxan-4-iloxi)fenil]piridin-2-ona
421		3-fluoro-1-metil-5-[5-(metilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona
422		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonylfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona
423		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonylfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona

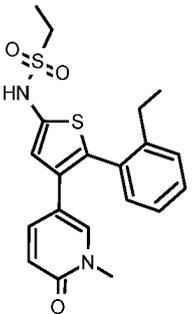
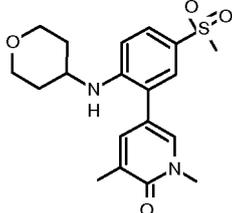
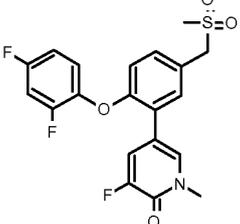
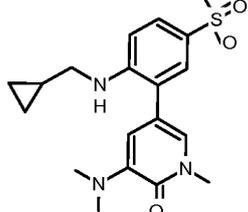
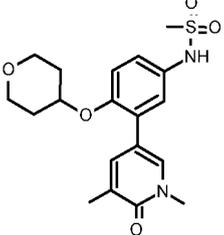
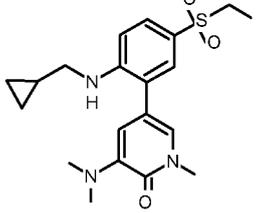
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
424		N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-feniltiofen-2-il]etanosulfonamida
425		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-ilamino)fenil]piridin-2-ona
426		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-iloxi)fenil]piridin-2-ona
427		1,3-dimetil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona
428		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1-etil-3-metilpiridin-2-ona
429		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-etil-3-metilpiridin-2-ona

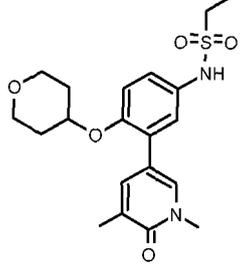
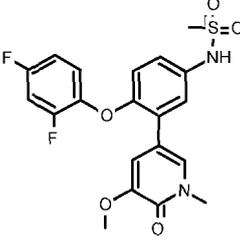
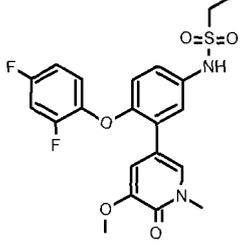
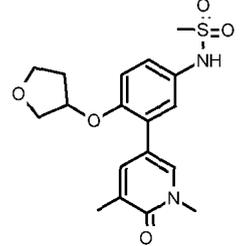
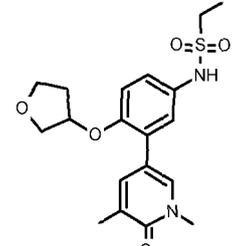
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
430		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]jetanosulfonamida
431		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(cis-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]jetanosulfonamida
432		N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2-metilfenil)tiofen-2-il]jetanosulfonamida
433		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]metanosulfonamida
434		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(cis-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]metanosulfonamida

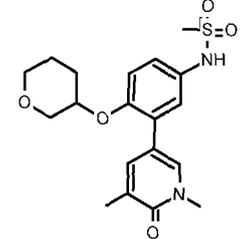
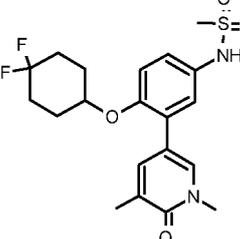
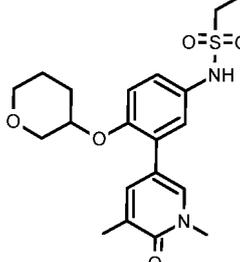
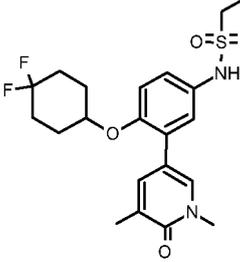
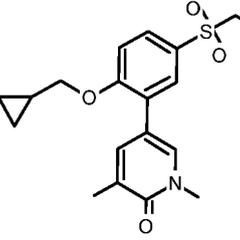
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
435		N-[5-(2-etilfenil)-4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)tiofen-2-il]etanosulfonamida
436		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxan-4-ilamino)fenil]piridin-2-ona
437		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona
438		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona
439		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida
440		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
441		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)fenil]jetanosulfonamida
442		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida
443		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida
444		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxolan-3-iloxi)fenil]jetanosulfonamida
445		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxolan-3-iloxi)fenil]jetanosulfonamida

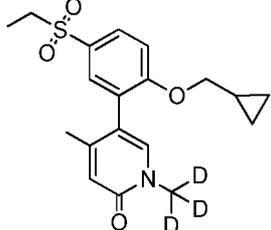
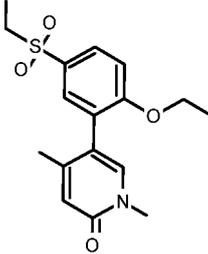
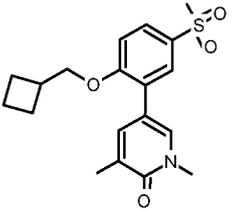
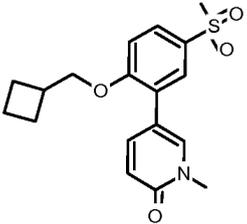
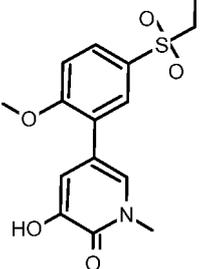
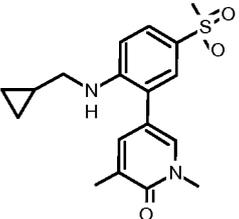
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
446		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida
447		N-[4-(4,4-difluorociclohexil)oxi-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
448		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-3-iloxi)fenil]jetanosulfonamida
449		N-[4-(4,4-difluorociclohexil)oxi-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida
450		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonyl]fenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
451		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(5-hidroxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida
452		4-(ciclopropilmetilamino)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida
453		4-(ciclopropilmetilamino)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida
454		5-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona
455		5-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
456		5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1-(² H ₃)metil-4-metilpiridin-2-ona

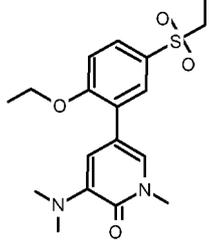
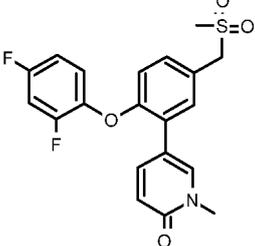
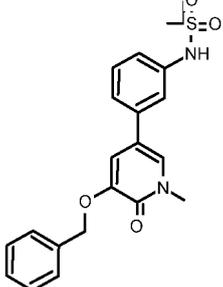
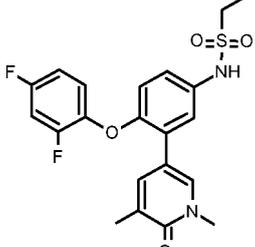
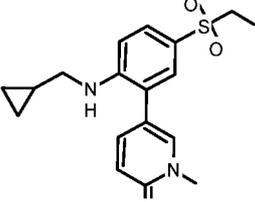
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
457		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-(² H ₃)metil-4-metilpiridin-2-ona
458		5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1,4-dimetilpiridin-2-ona
459		5-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
460		5-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona
461		5-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona
462		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

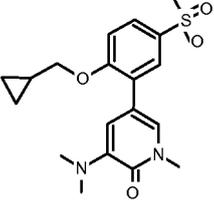
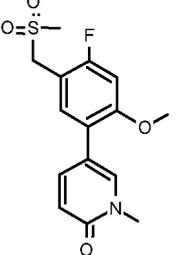
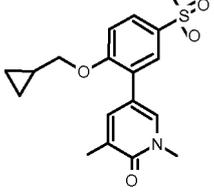
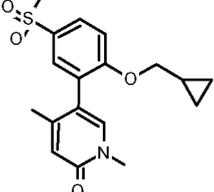
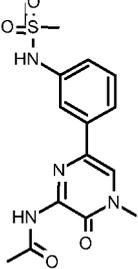
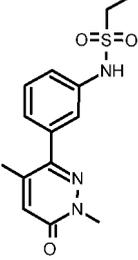
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
463		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida
464		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida
465		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
466		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona
467		N-[3-(5-hidroxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
468		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona

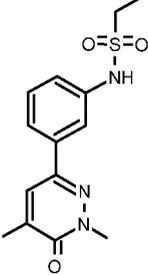
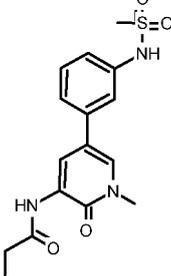
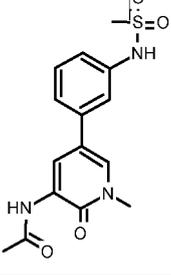
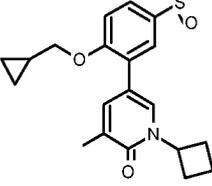
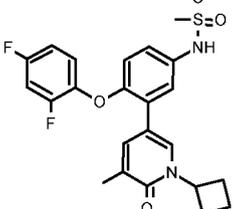
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
469		3-(dimetilamino)-5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona
470		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona
471		N-[3-(1-metil-6-oxo-5-fenilmetoxipiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida
472		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida
473		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona

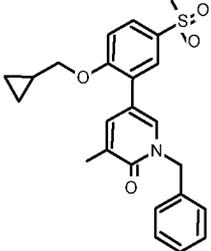
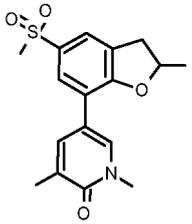
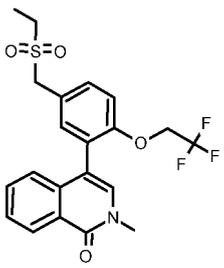
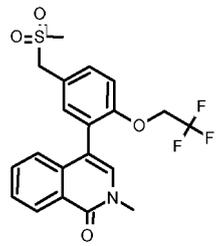
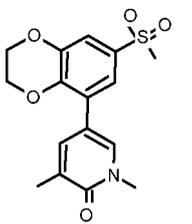
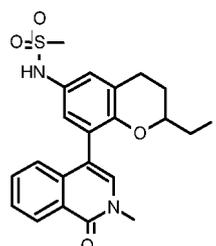
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
474		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona
475		5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona
476		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
477		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona
478		N-[6-[3-(metanosulfonamido)fenil]-4-metil-3-oxopirazin-2-il]acetamida
479		N-[3-(1,4-dimetil-6-oxopiridazin-3-il)fenil]etanosulfonamida

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
480		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridazin-3-il)fenil]jetanosulfonamida
481		N-[5-[3-(metanosulfonamido)fenil]-1-metil-2-oxopiridin-3-il]propanamida
482		N-[5-[3-(metanosulfonamido)fenil]-1-metil-2-oxopiridin-3-il]acetamida
483		1-ciclobutil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona
484		N-[3-(1-ciclobutil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida

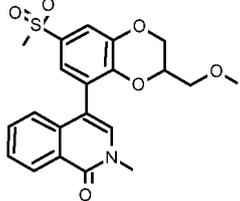
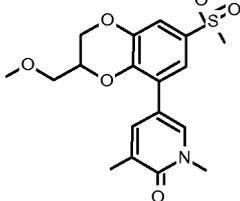
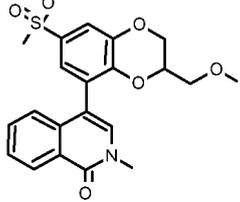
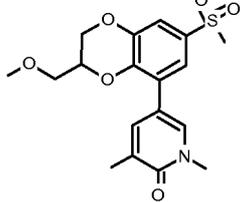
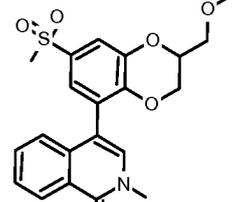
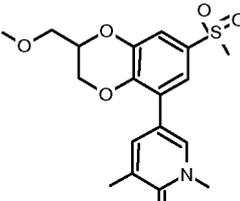
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
485		1-bencil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona
486		1,3-dimetil-5-(2-metil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-ona
487		4-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-2-metilisoquinolin-1-ona
488		2-metil-4-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]isoquinolin-1-ona
489		1,3-dimetil-5-(7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piridin-2-ona
490		N-[2-etil-8-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]metanosulfonamida

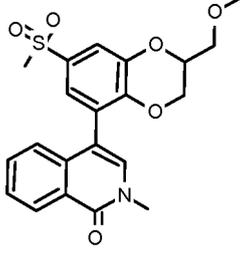
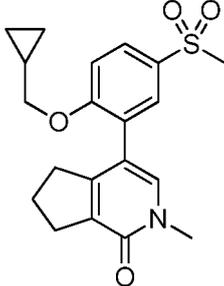
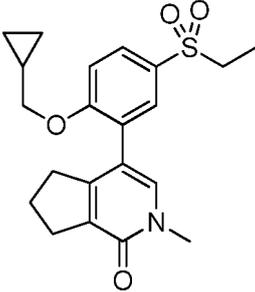
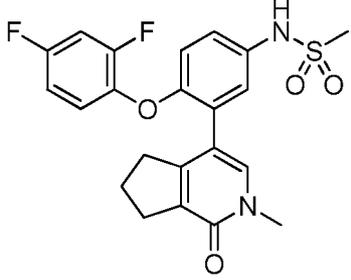
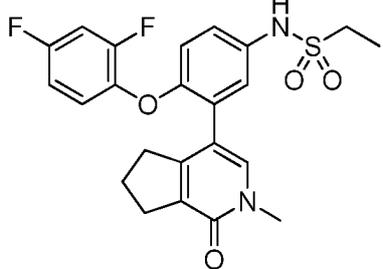
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
491		N-[2-etil-8-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]jetanosulfonamida
492		N-[8-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]jetanosulfonamida
493		4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona
494		4-(2-etil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona
495		N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]jetanosulfonamida
496		N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]jetanosulfonamida

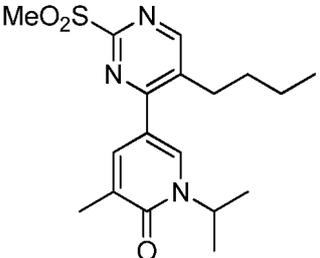
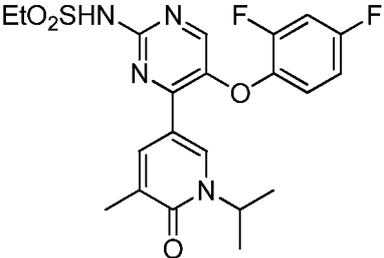
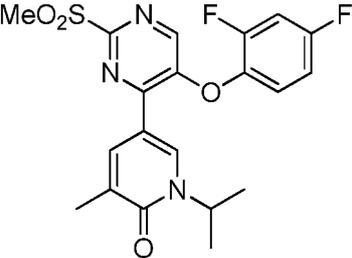
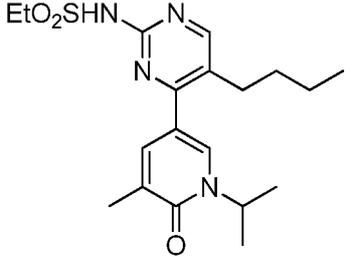
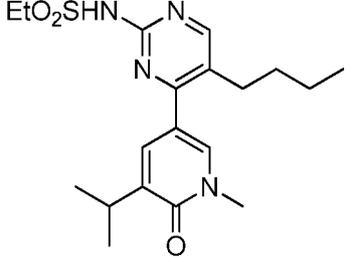
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
497		4-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
498		5-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
499		4-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
500		5-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
501		4-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
502		5-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

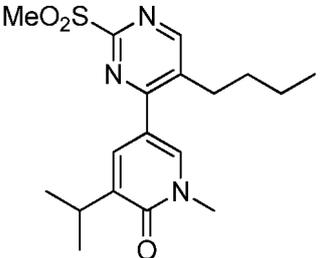
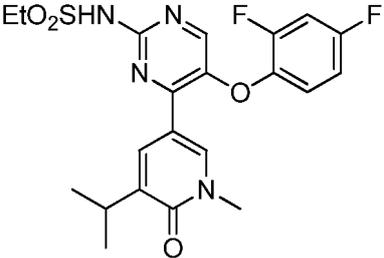
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
503		4-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisquinolin-1-ona
504		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ona
505		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ona
506		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida
507		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
508		5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-3-metil-1-propan-2-ilpiridin-2-ona
509		N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metil-6-oxo-1-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida
510		5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-3-metil-1-propan-2-ilpiridin-2-ona
511		N-[5-butil-4-(5-metil-6-oxo-1-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida
512		N-[5-butil-4-(1-metil-6-oxo-5-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida

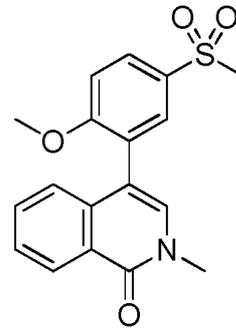
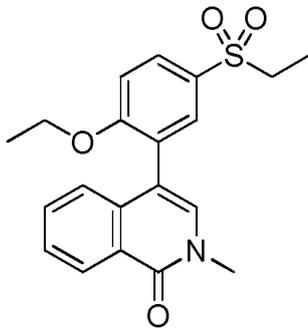
(continuación)

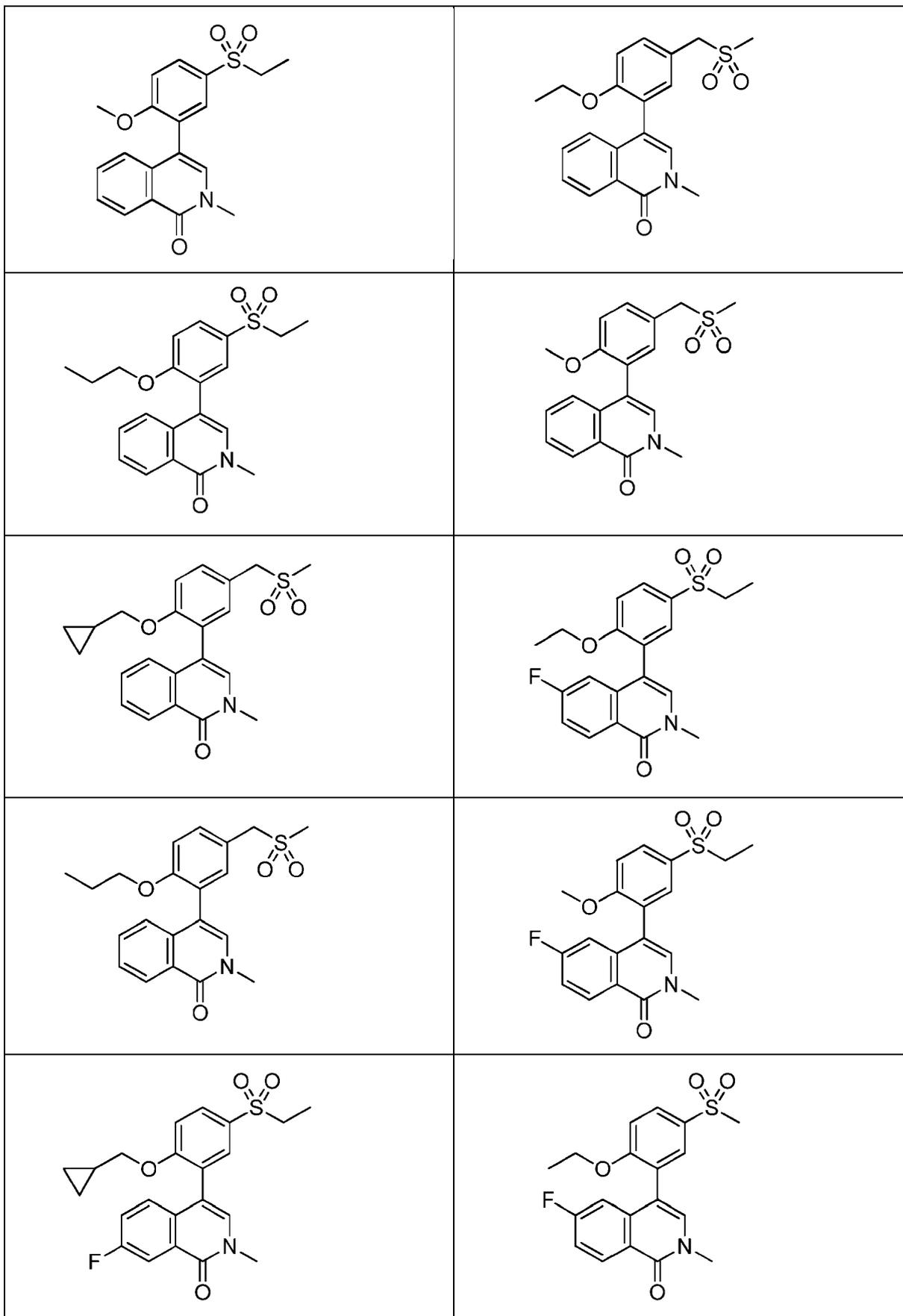
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
513		5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona
514		N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1-metil-6-oxo-5-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida

En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido desvelado en el presente documento tiene la estructura proporcionada en la tabla 2.

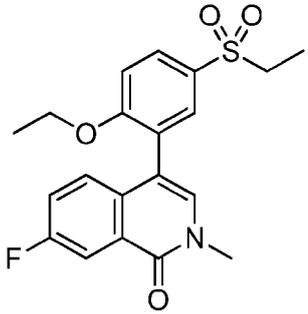
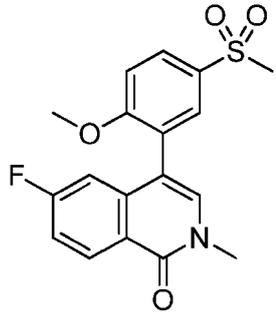
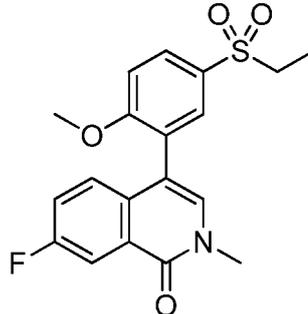
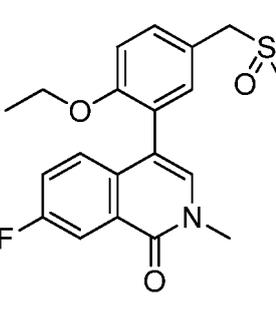
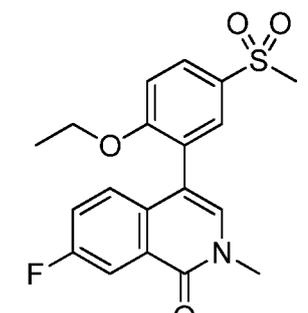
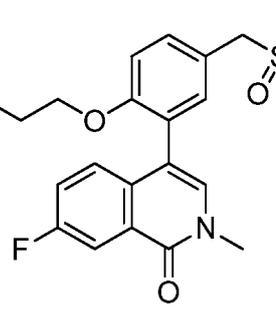
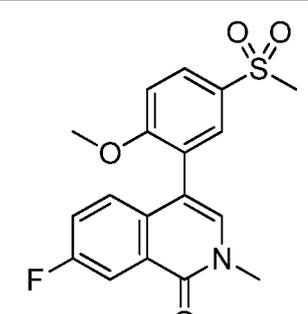
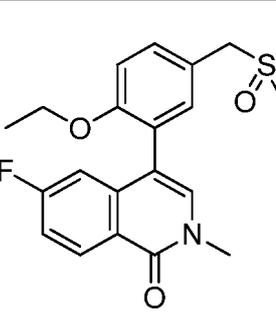
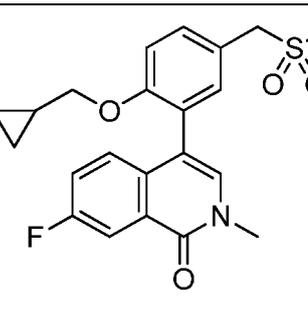
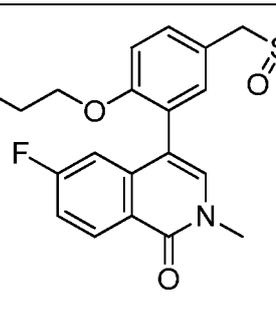
TABLA 2

5





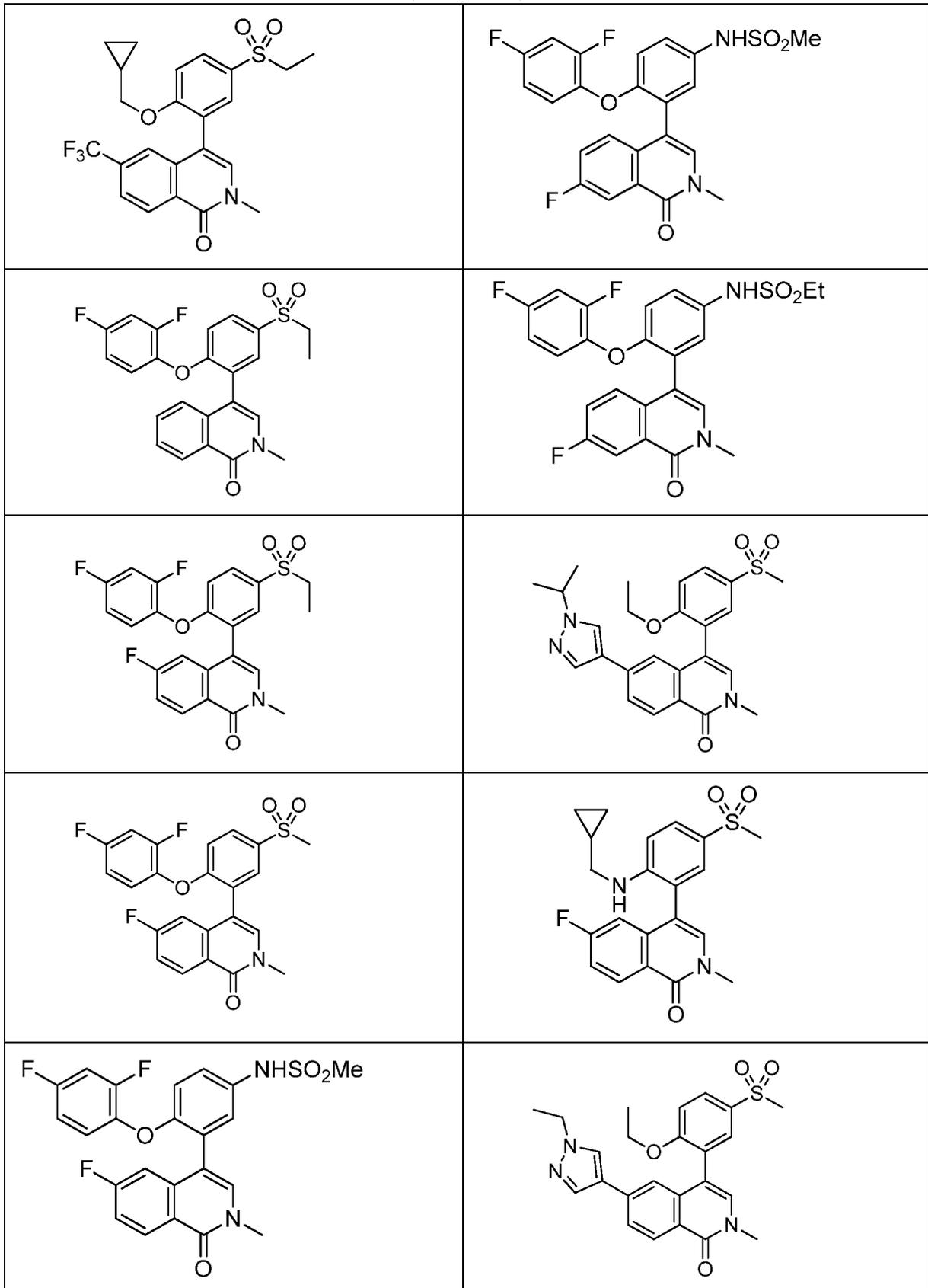
(continuación)

(continuación)

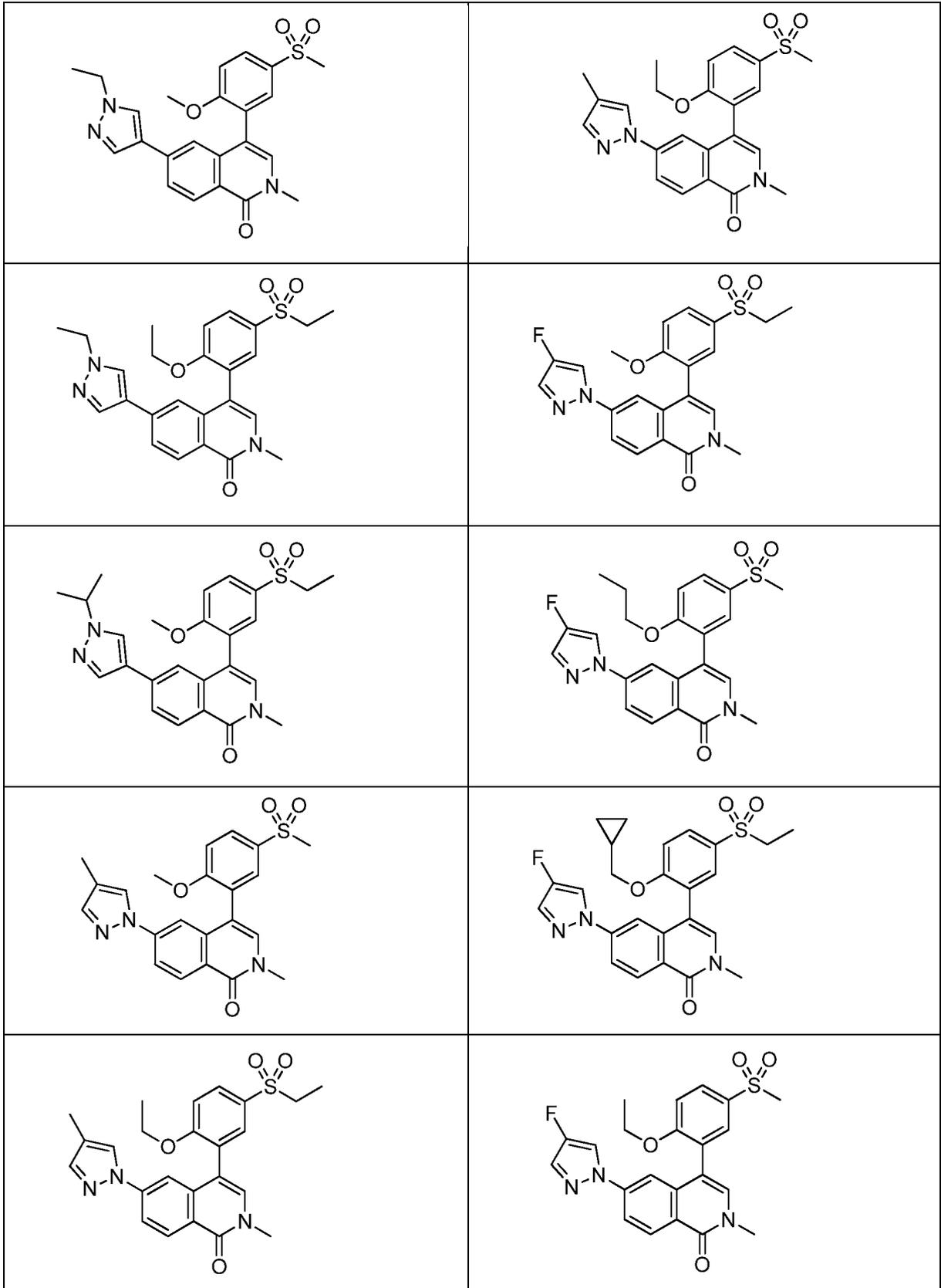
(continuación)

(continuación)

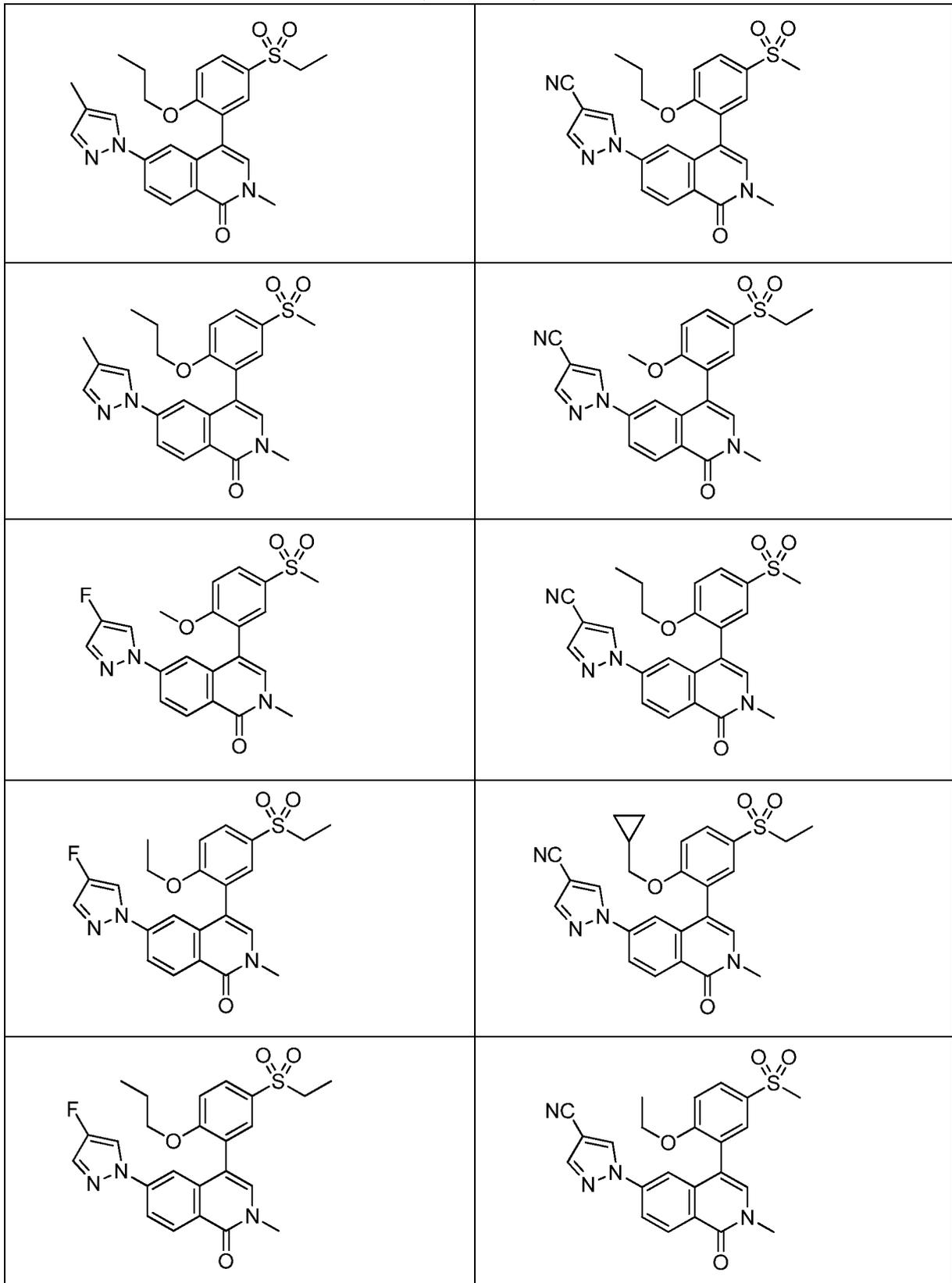


(continuación)

(continuación)

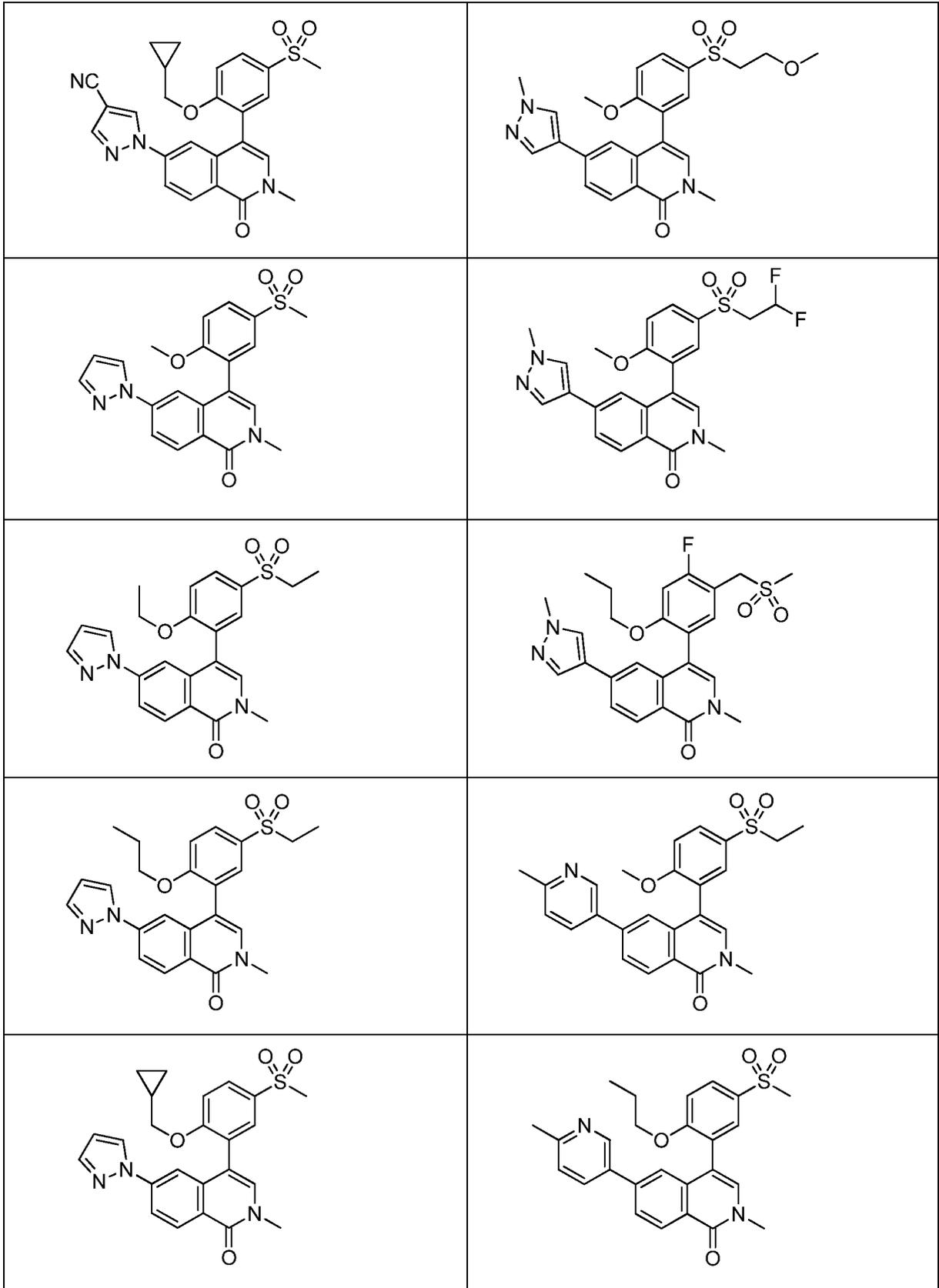


(continuación)

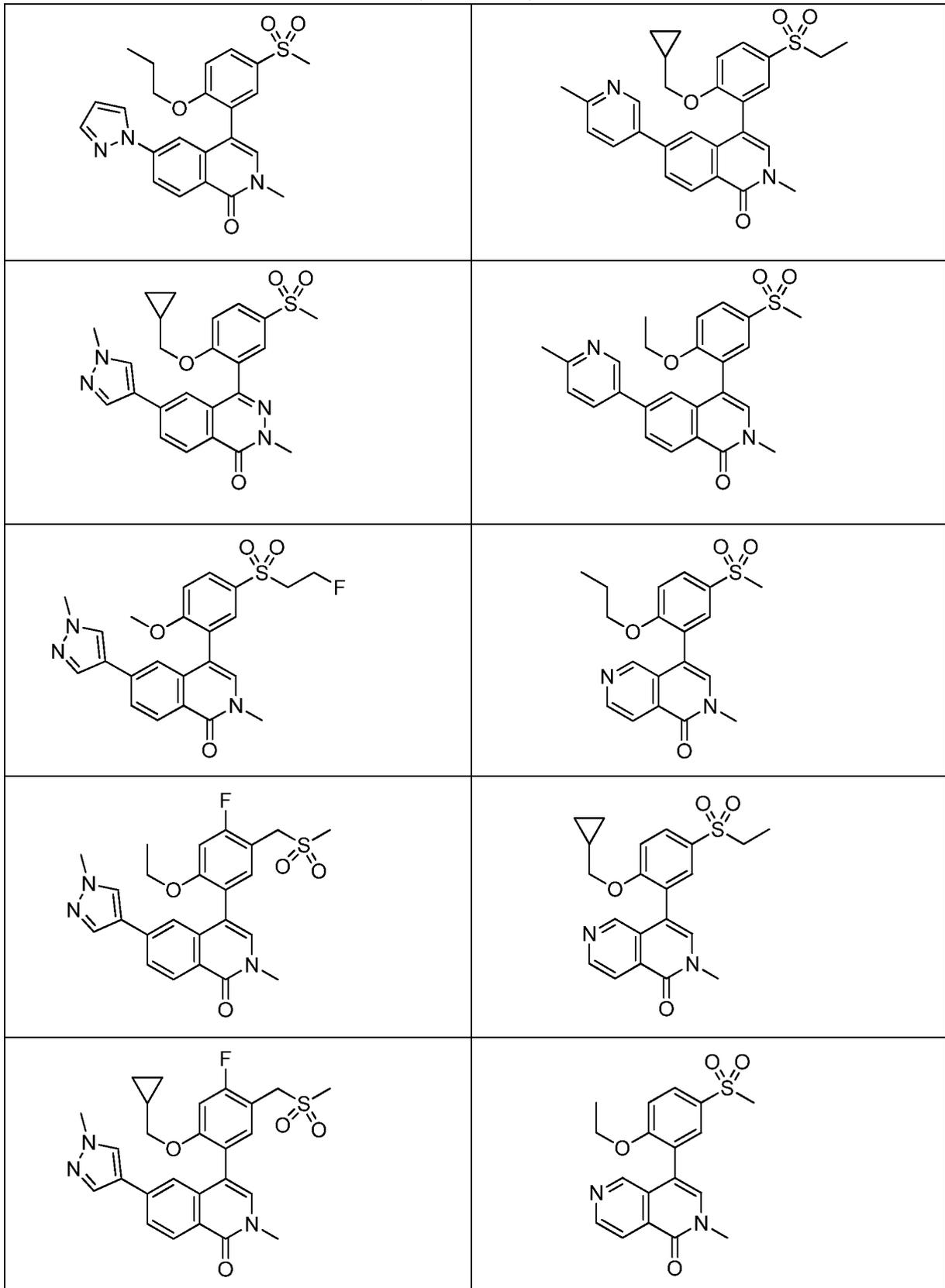


(continuación)

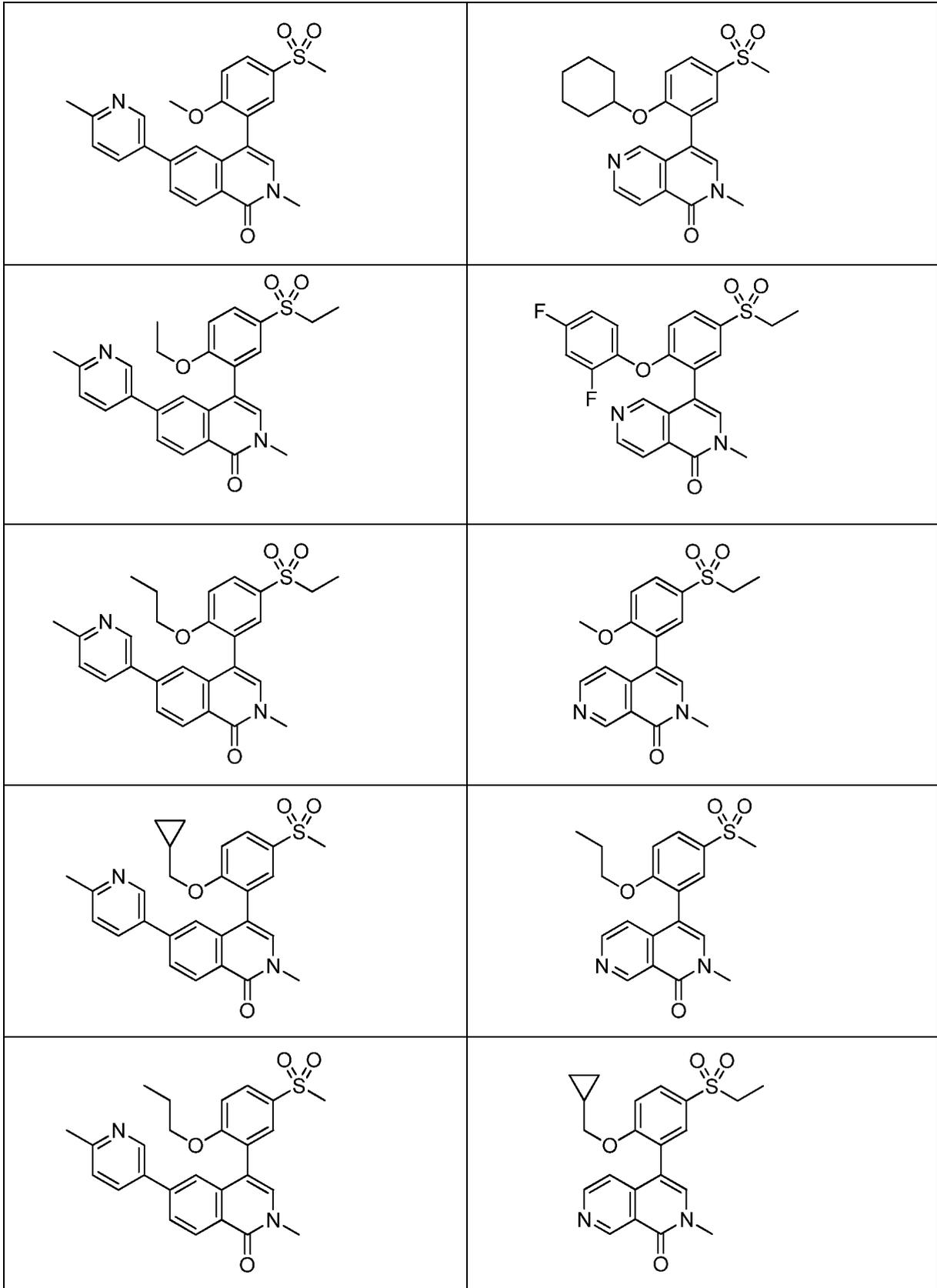
(continuación)



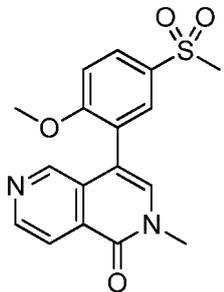
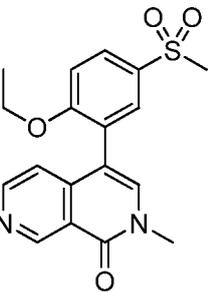
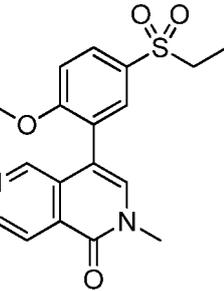
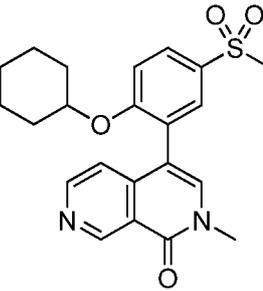
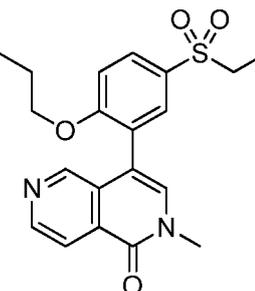
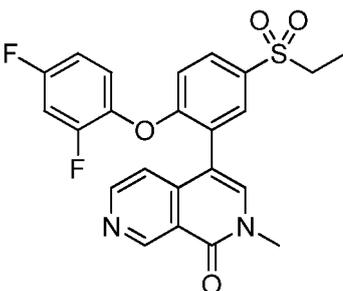
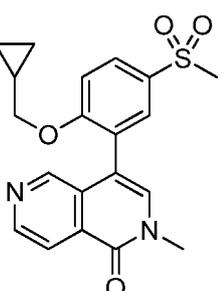
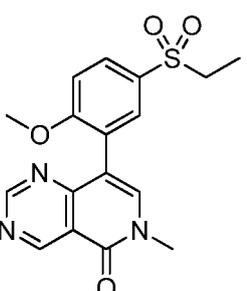
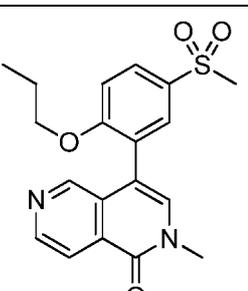
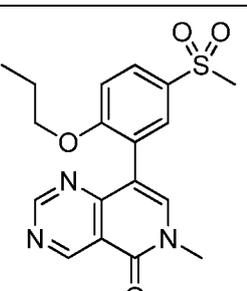
(continuación)



(continuación)

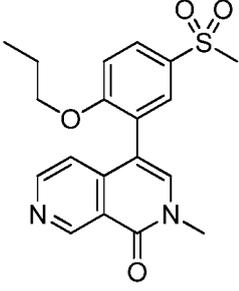
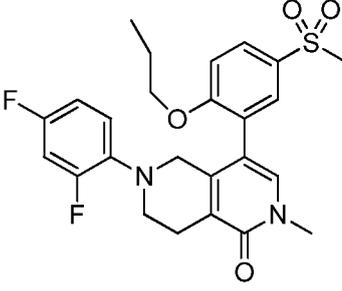
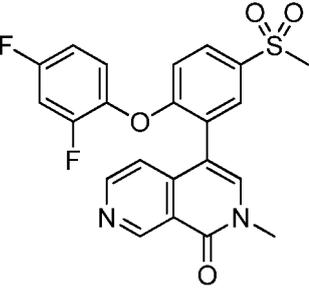
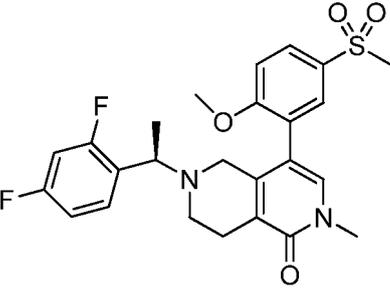
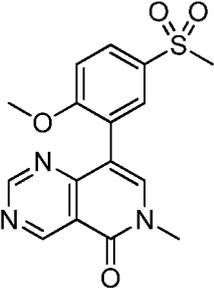
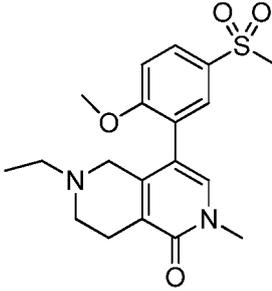
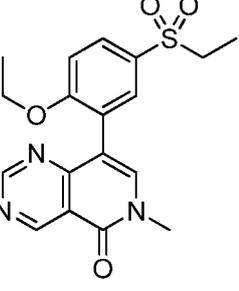
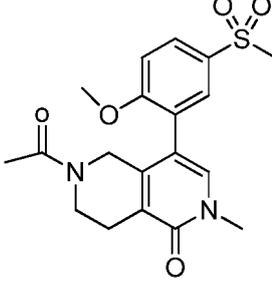
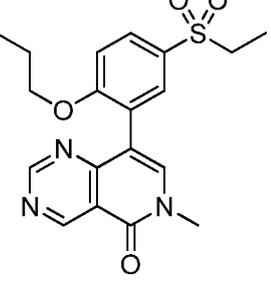
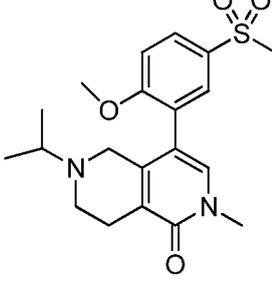


(continuación)

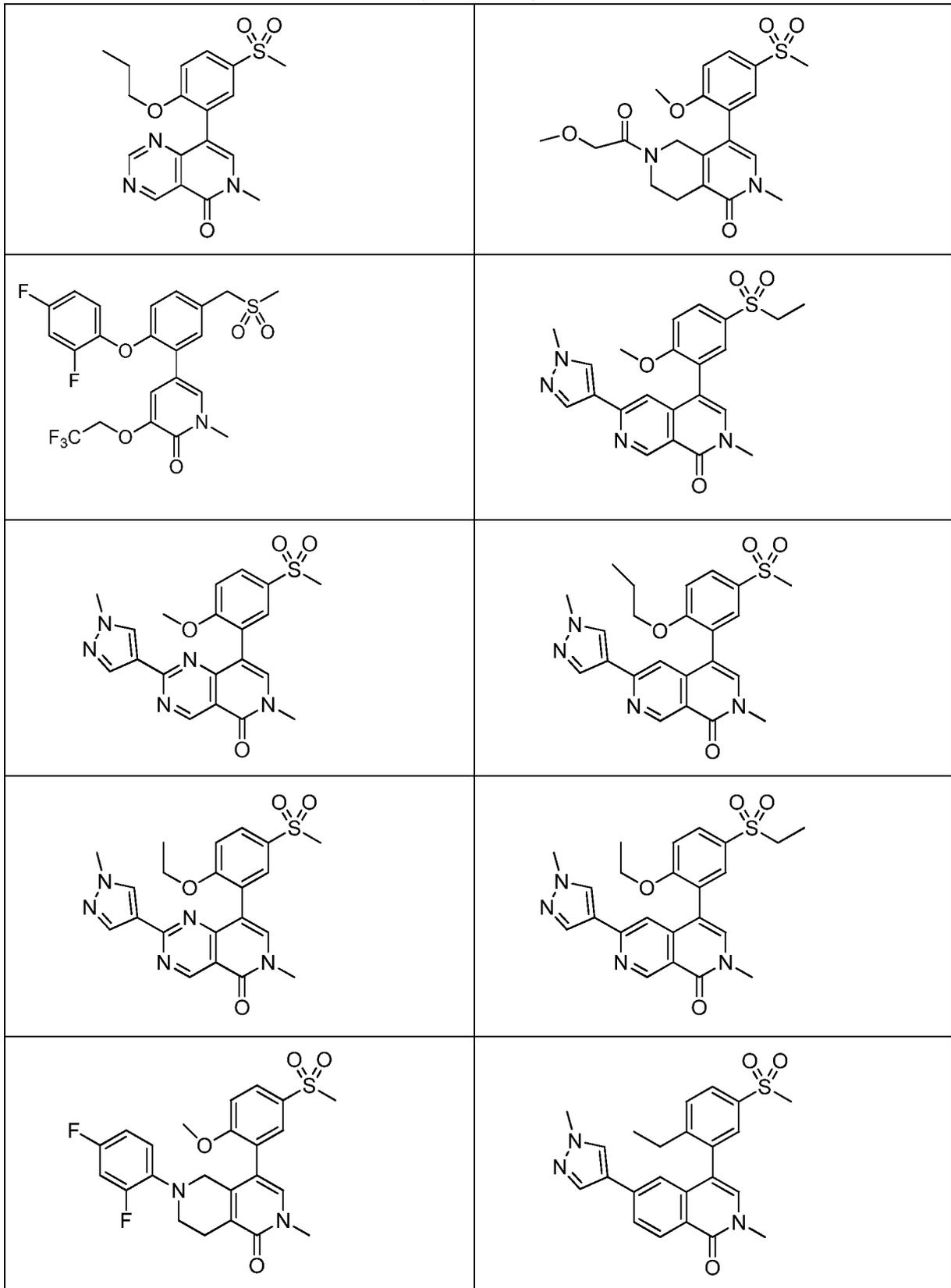
	
	
	
	
	

(continuación)

(continuación)

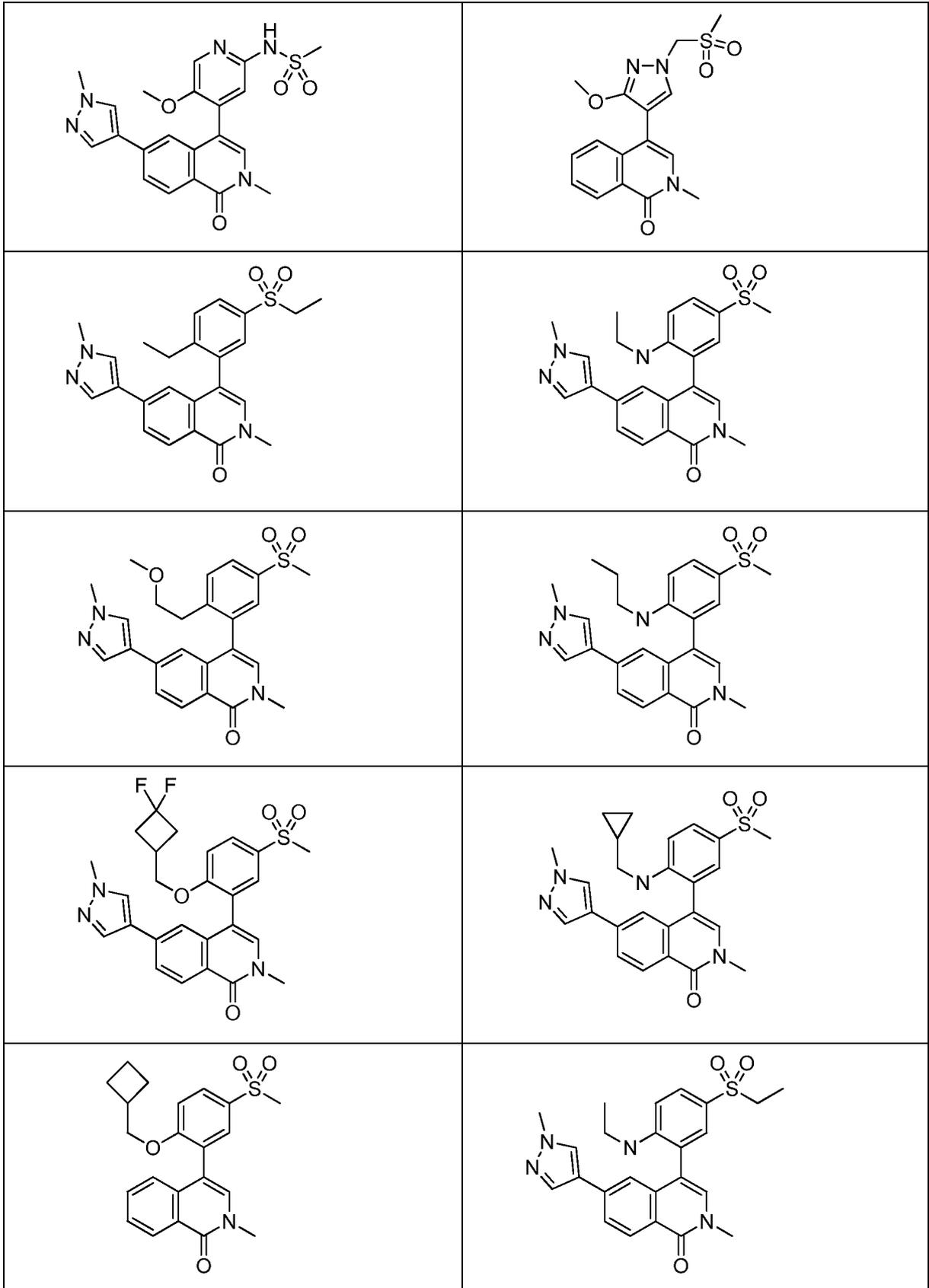
(continuación)



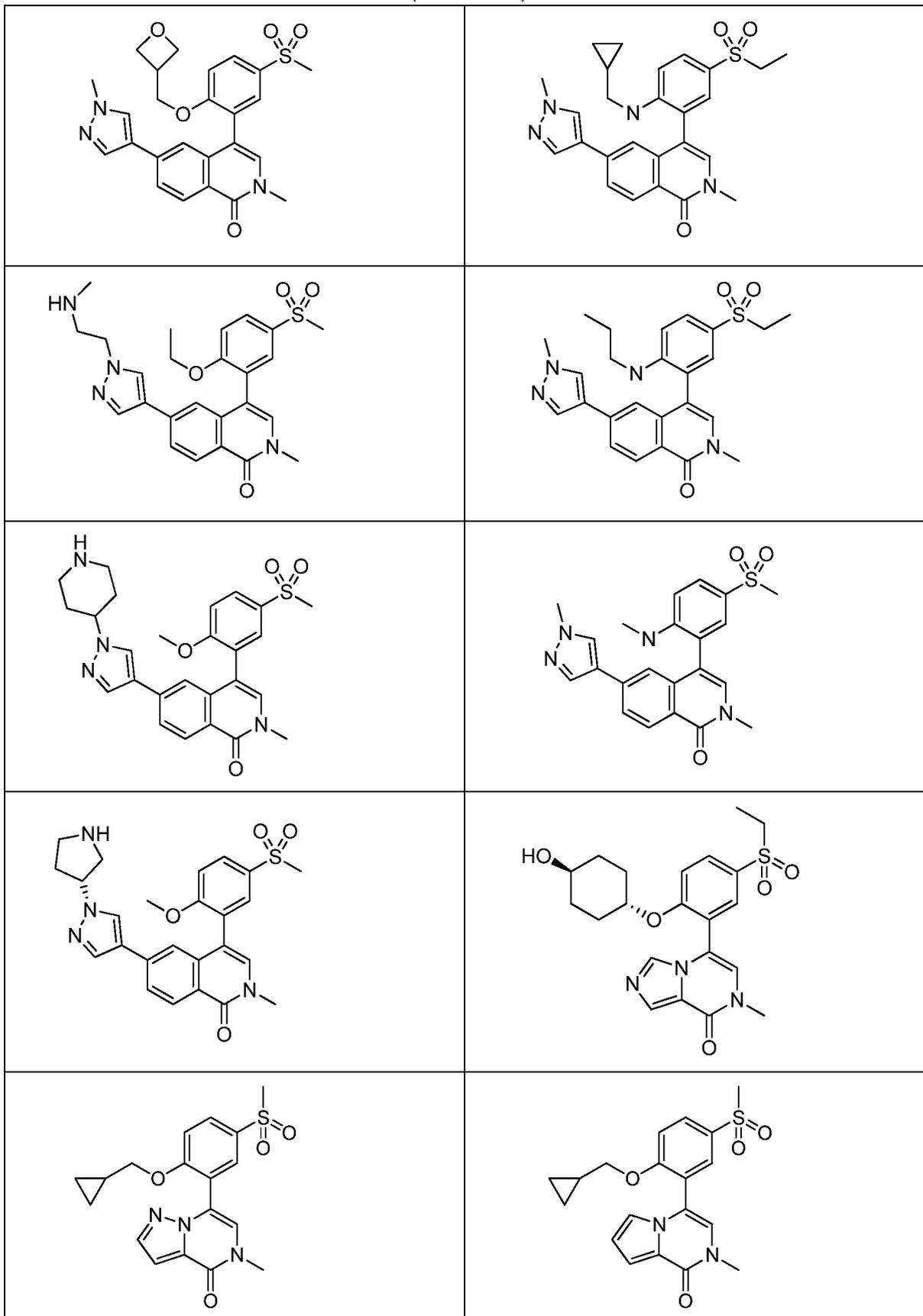
(continuación)

(continuación)

(continuación)

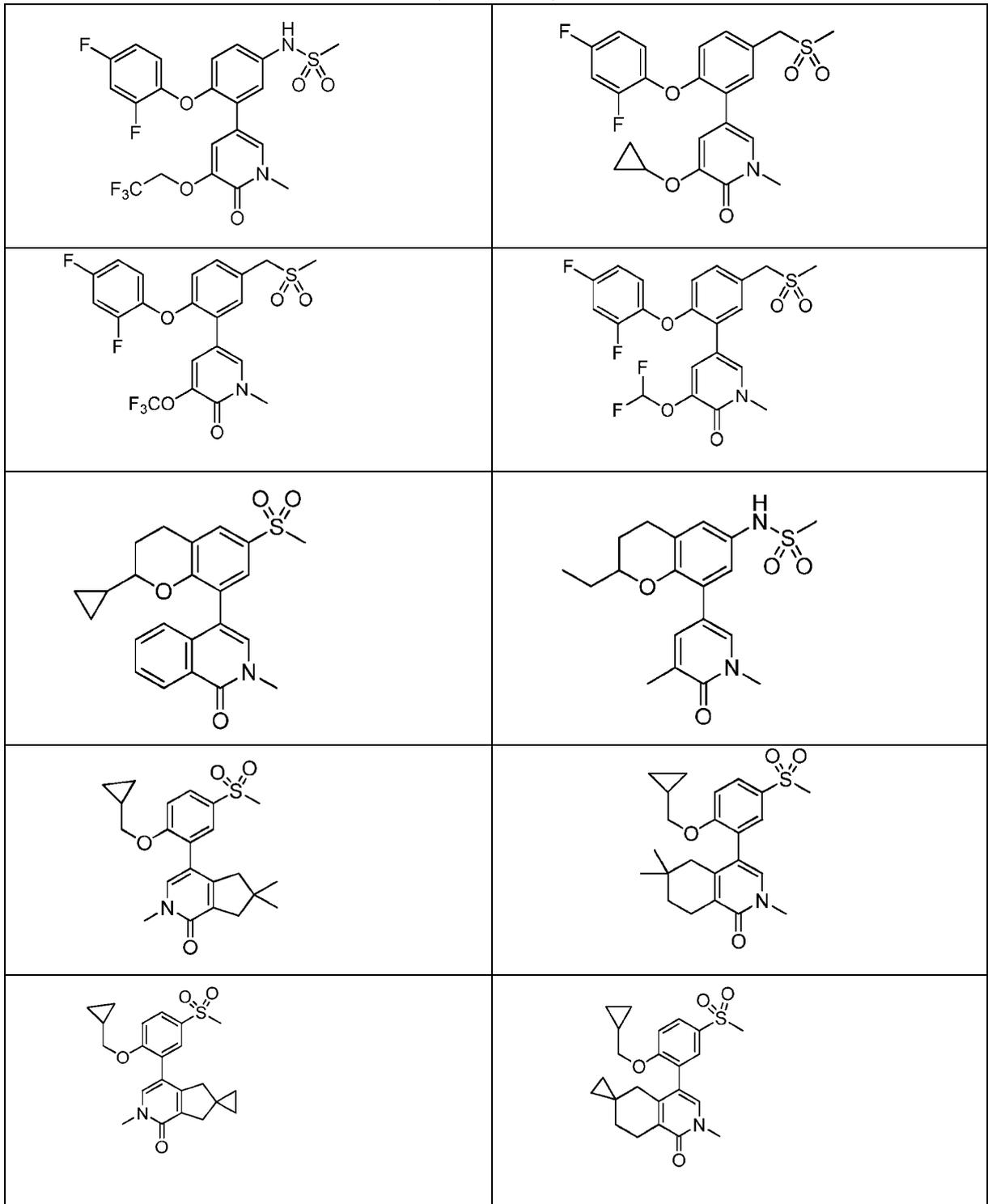


(continuación)



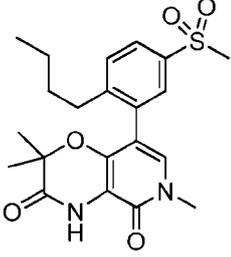
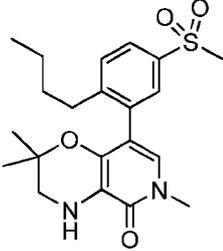
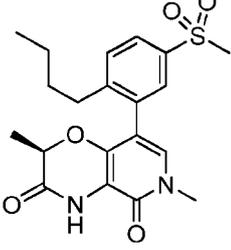
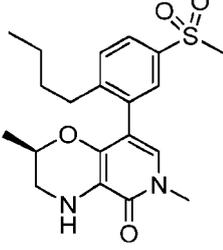
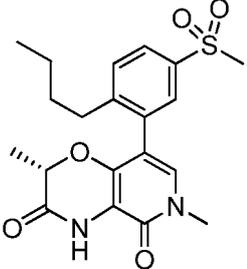
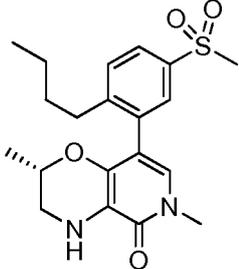
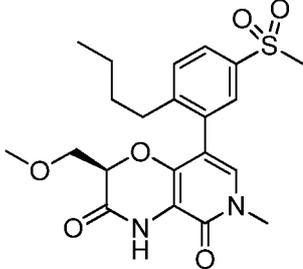
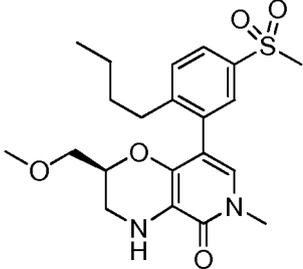
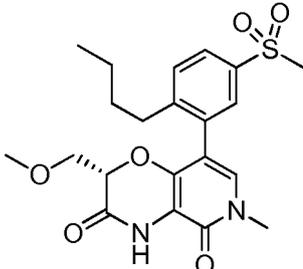
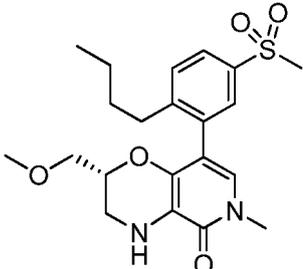
(continuación)

(continuación)

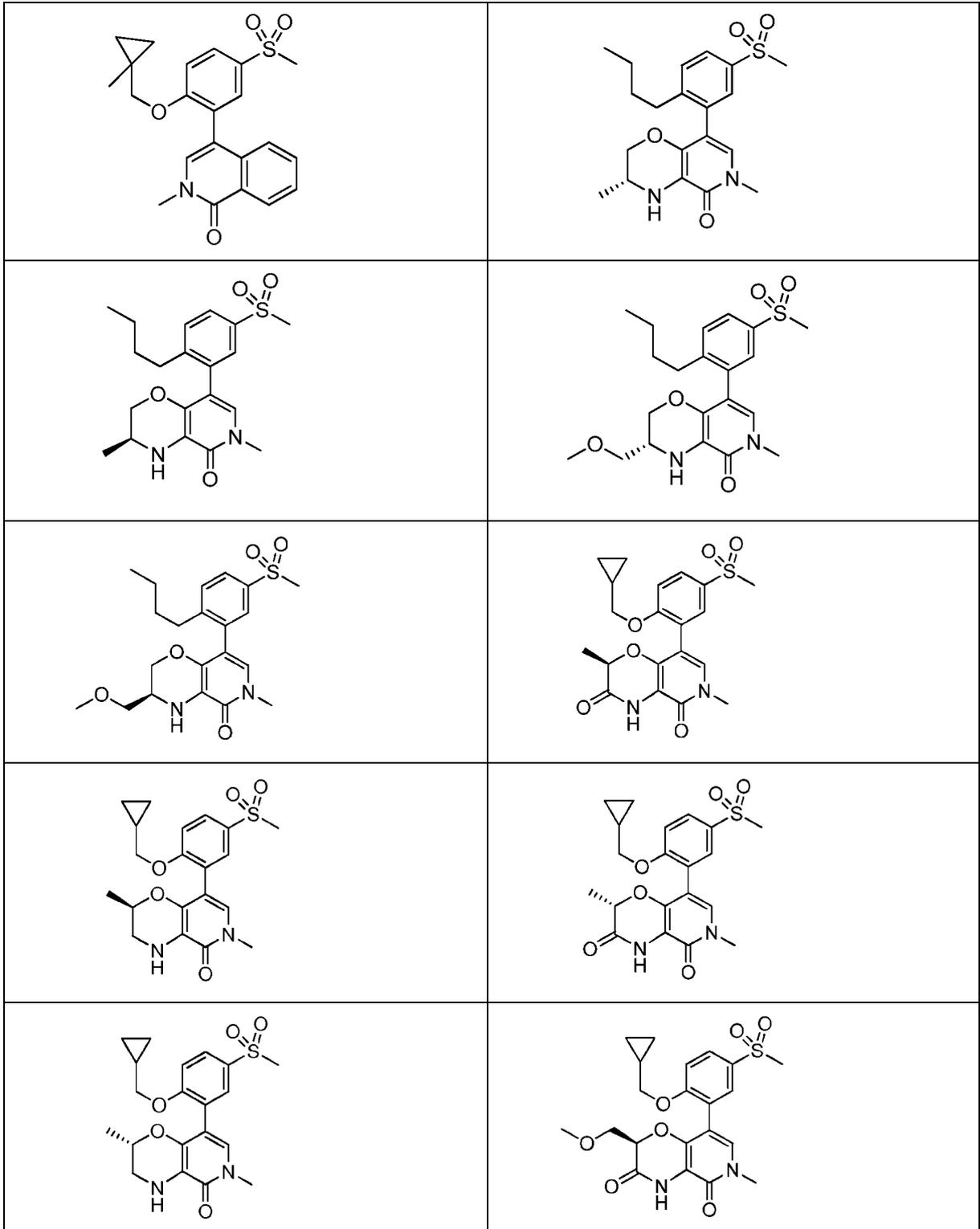


(continuación)

(continuación)

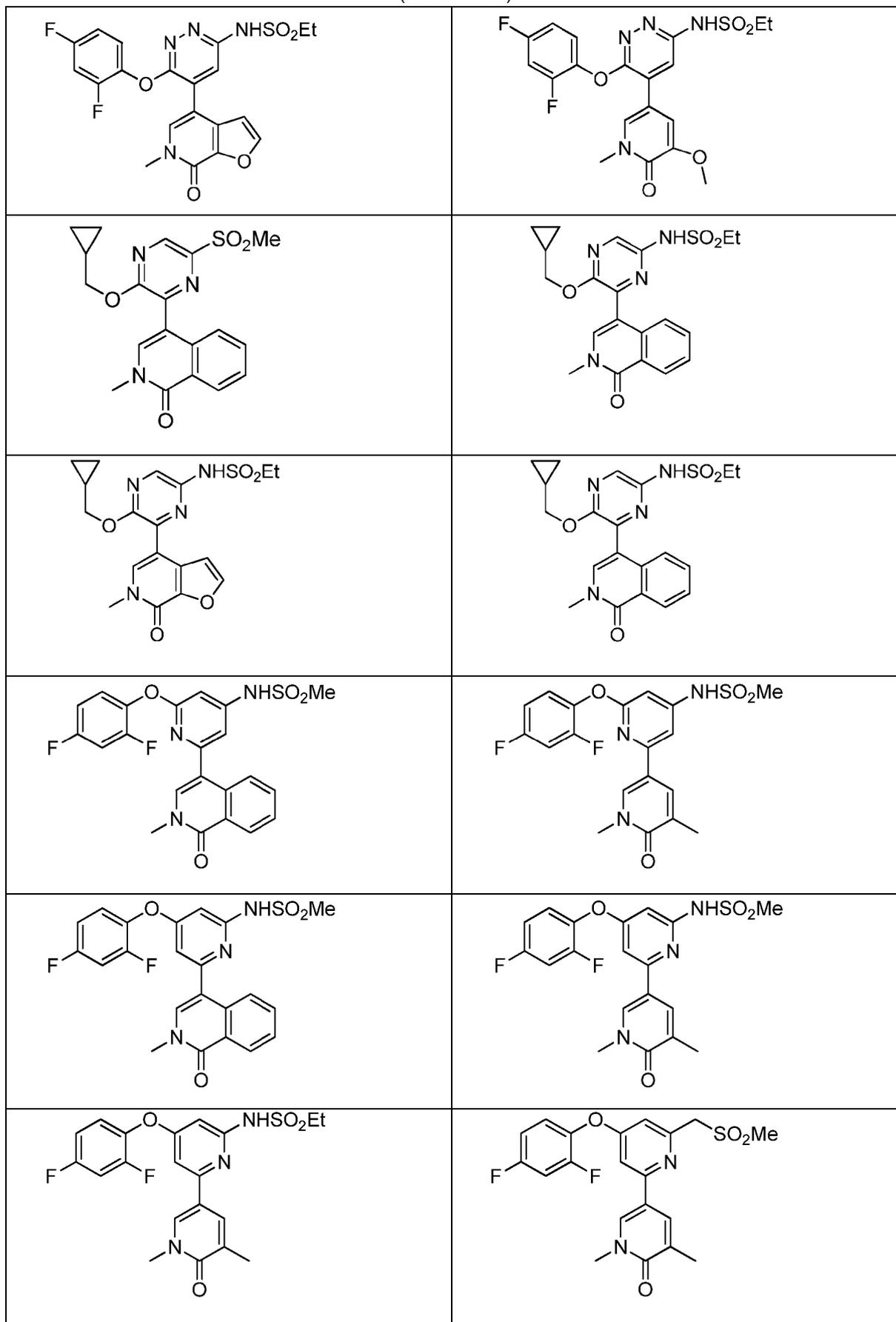
	
	
	
	
	

(continuación)

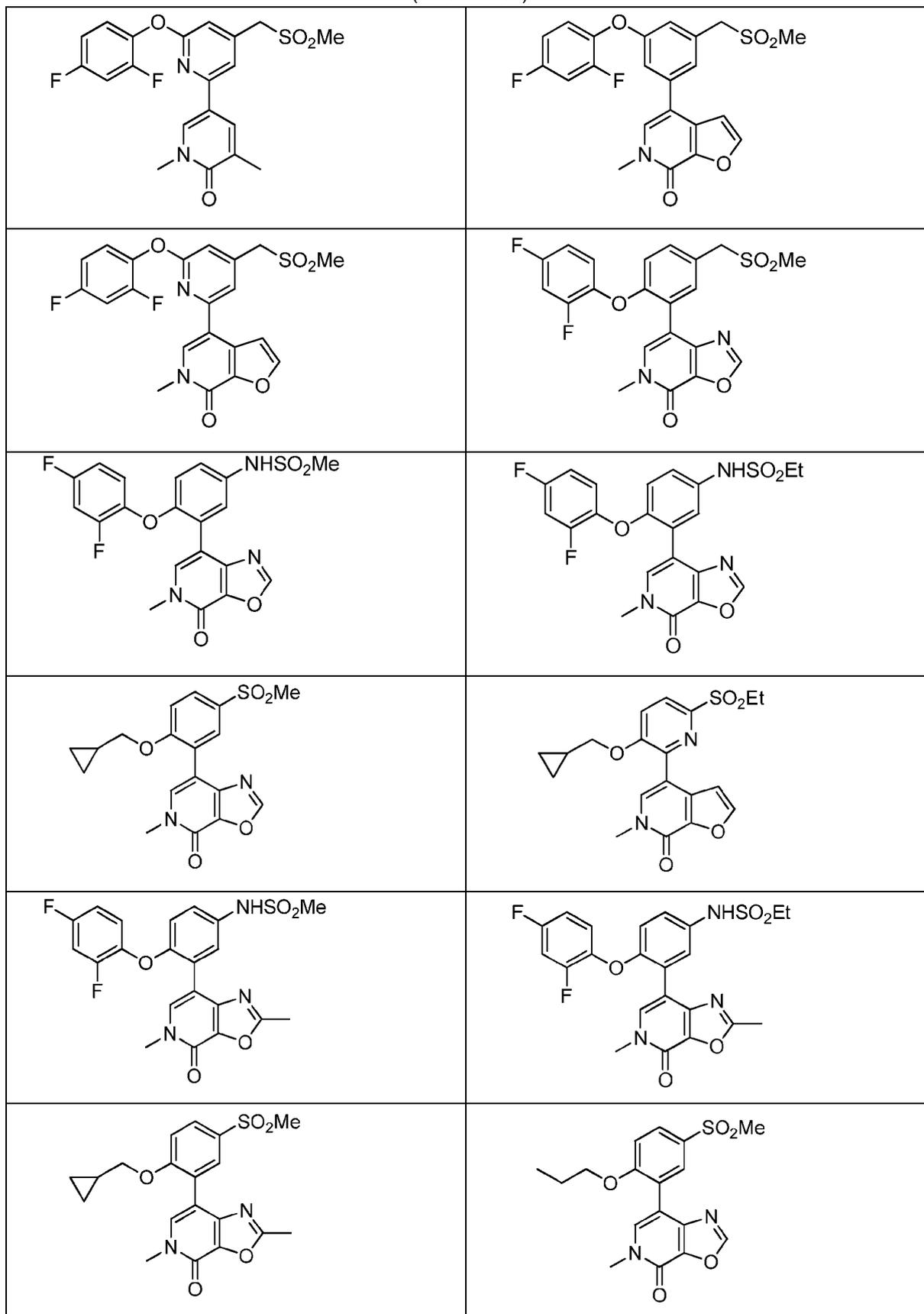


(continuación)

(continuación)

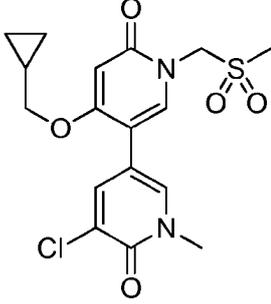
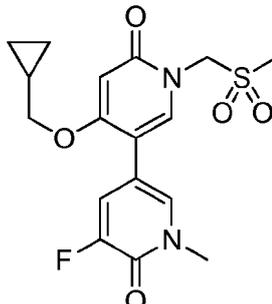
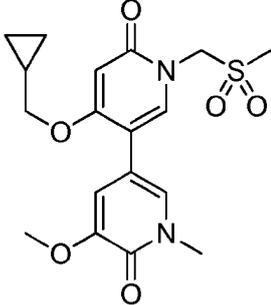
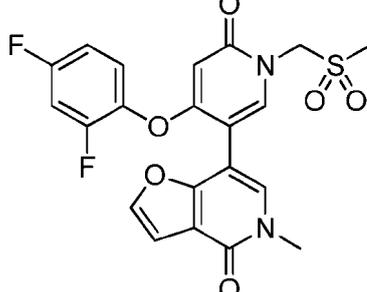
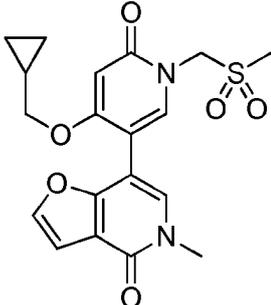
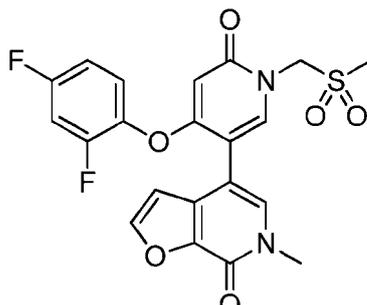
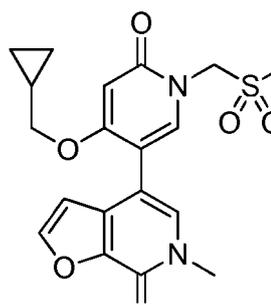
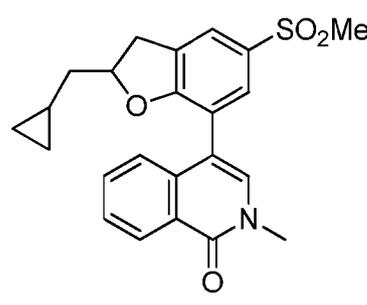
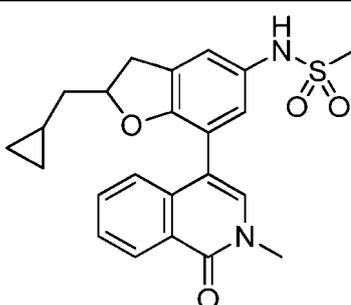
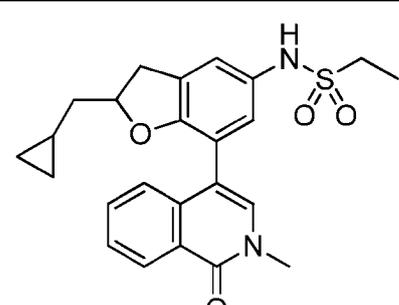


(continuación)

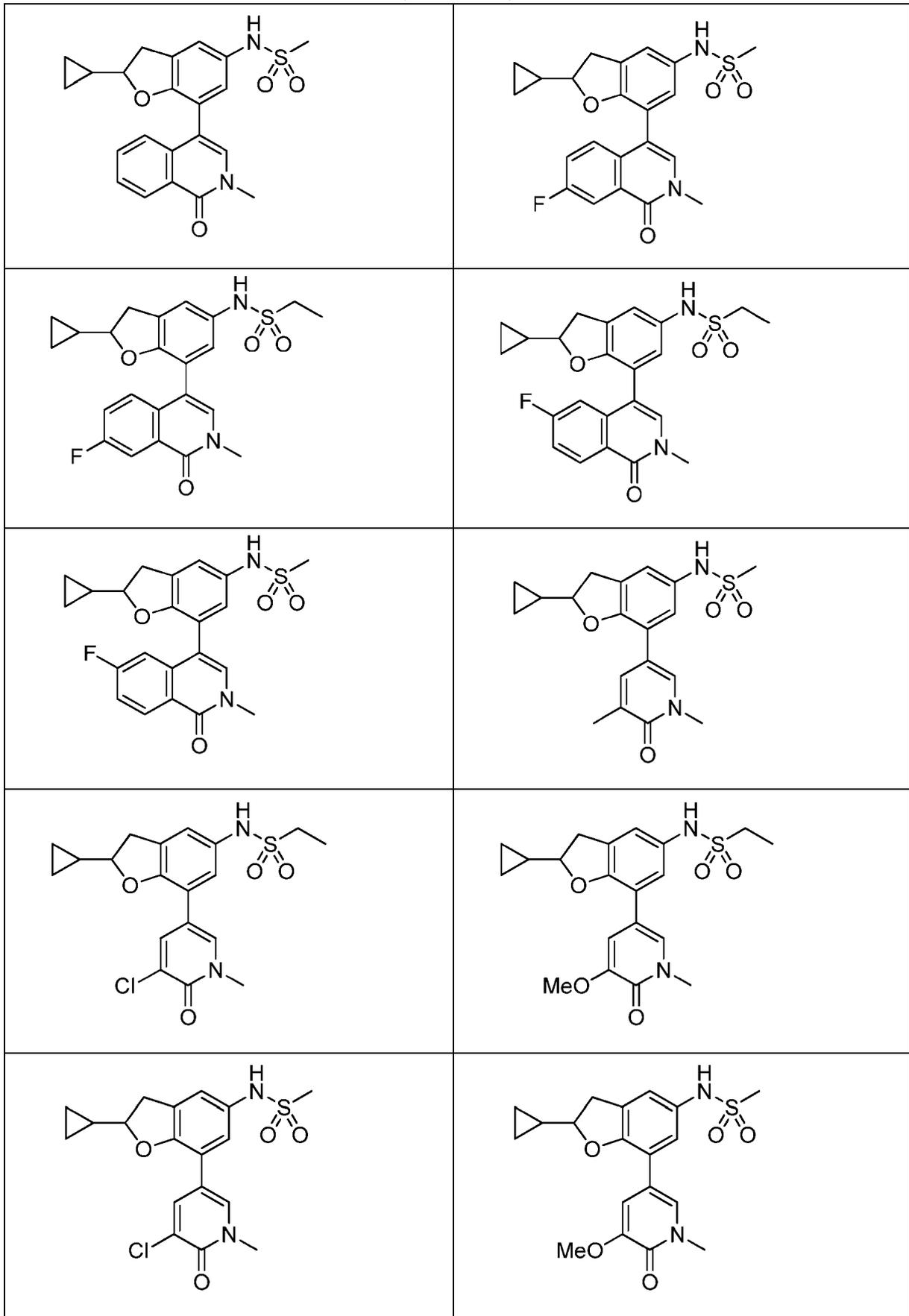


(continuación)

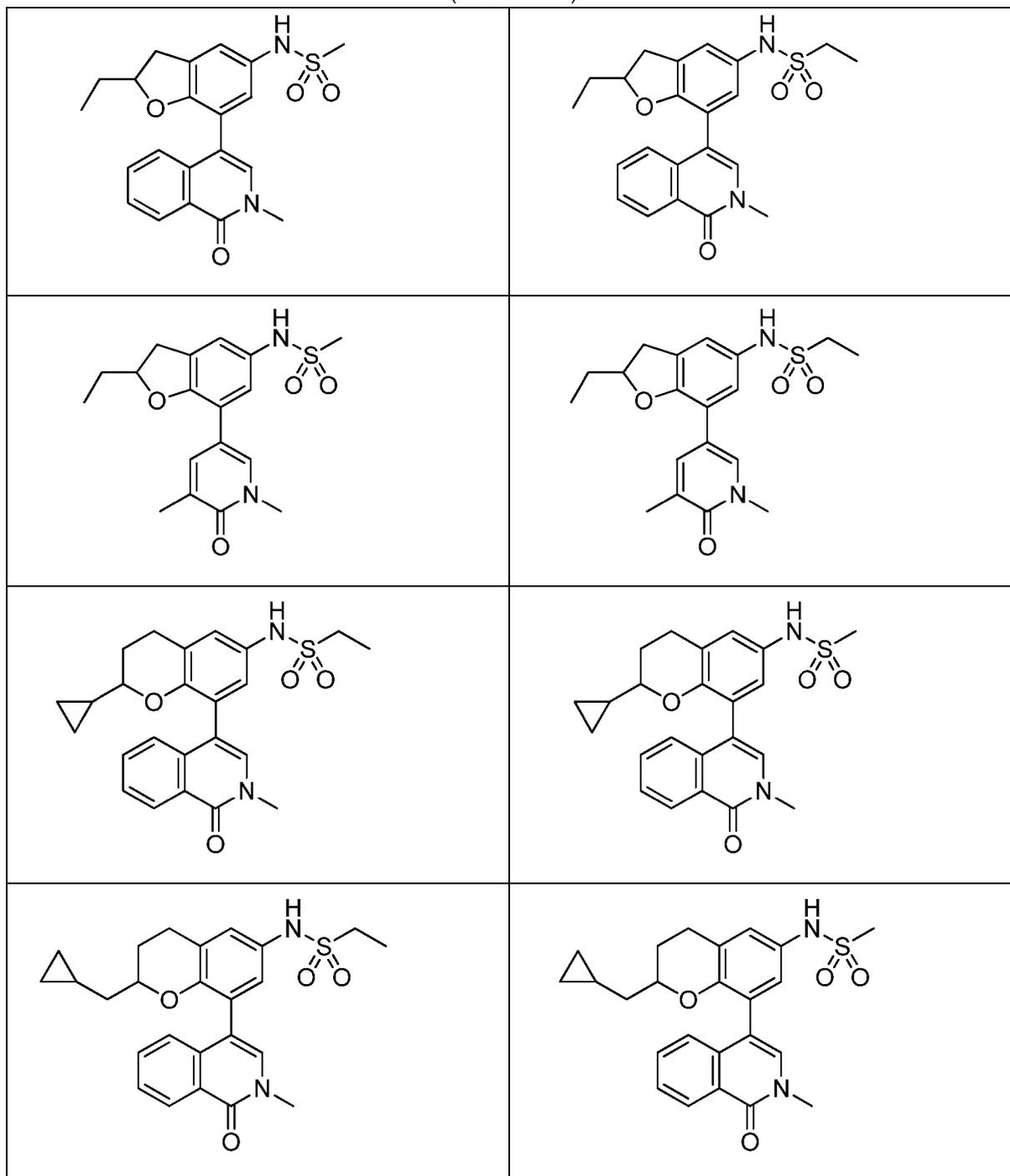
(continuación)

(continuación)



(continuación)



Preparación de compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en el presente documento se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas para los expertos en esta técnica, partiendo de productos químicos disponibles en el mercado y/o a partir de compuestos descritos en la literatura química. Se obtienen "productos químicos disponibles en el mercado" de proveedores comerciales convencionales, incluyendo Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, R.U.), Avocado Research (Lancashire, R.U.), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, R.U.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, R.U), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, R.U.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, R.U.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix

(Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

5 A través de diversos libros de referencia y bases de datos se identifican procedimientos conocidos por un experto habitual en la técnica. Algunos libros de referencia adecuados y tratados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en el presente documento o que proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler y col., "Organic Functional Group Preparations", 2ª ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Algunos libros de referencia adecuados y tratados adicionales que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en el presente documento o que proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", segunda edición, revisada y ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2ª edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ª edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2ª edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

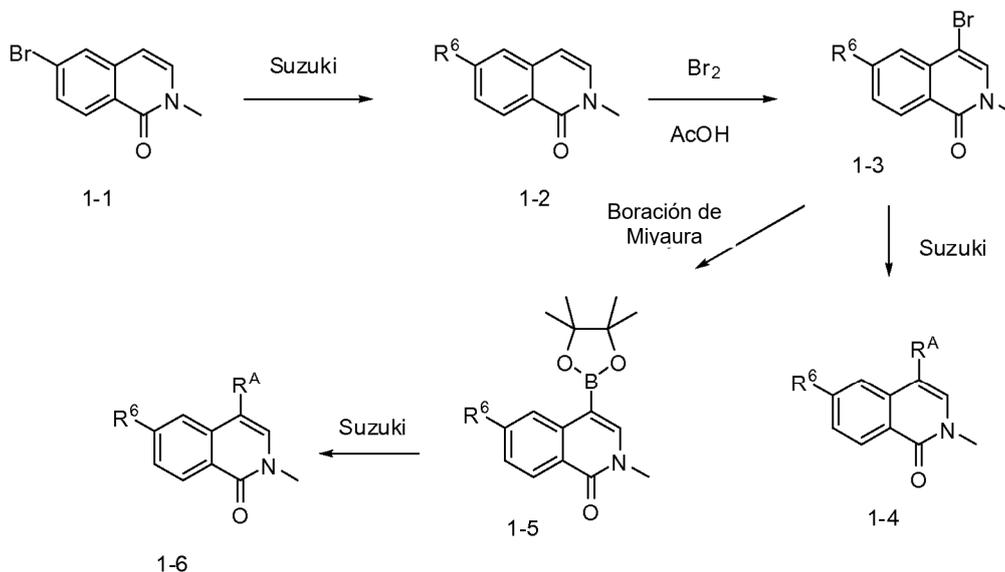
También pueden identificarse reactivos específicos y análogos a través de los índices de productos químicos conocidos preparados mediante el Servicio de Resúmenes Químicos (Chemical Abstract Service) de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos *on-line* (se puede contactar con la American Chemical Society, Washington, D.C., para más detalles). Los productos químicos que son conocidos pero que no están disponibles en el mercado en catálogos pueden ser preparados por empresas de síntesis químicas personalizadas, en las que la mayoría de las casas de suministros químicos habituales (por ejemplo, los enumerados anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en el presente documento es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Los procedimientos generales para la síntesis de derivados heterocíclicos sustituidos se proporcionan en, pero no se limitan a, las referencias siguientes: documento WO 2009/158396; documento WO 2005/63768; documento WO 2006/112666; Briet y col., Tetrahedron (2002), 58(29), 5761-5766; documento WO 2008/77550; documento WO 2008/77551; documento WO 2008/77556; documento WO 2007/12421; documento WO 2007/12422; documento US 2007/99911; documento WO 2008/77550; Havera y col., J. Med. Chem. (1999), 42, 3860-3873; documento WO 2004/29051 y documento US 2009/0054434. Se encuentran más ejemplos de síntesis de derivados heterocíclicos sustituidos en las referencias siguientes: documento WO 2012/171337; documento WO 2011/044157; documento WO 2009/097567; documento WO 2005/030791; documento EP 203216; Becknell y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2011), 21(23), 7076-7080; Svechkarev y col., Visnik Kharkivskogo Natsional'nogo Universitetu im. V. N. Karazina (2007), 770, 201-207; Coskun y col., Synthetic Communications (2005), 35(18), 2435-2443; Álvarez y col., Science of Synthesis (2005), 15, 839-906; Kihara y col., Heterocycles (2000), 53(2), 359-372; Couture y col., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1999), (7), 789-794; Kihara y col., Heterocycles (1998), 48(12), 2473-2476; Couture y col., Tetrahedron (1996), 52(12), 4433-48; Couture y col., Tetrahedron Letters (1996), 37(21), 3697-3700; Natsugari y col., Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38(16), 3106-20; Moehrle y col., Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania) (1988), 321(10), 759-64; Gore y col., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1988), (3), 481-3; Narasimhan y col., Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1987), (3), 191-2; Henry y col., Journal of Organic Chemistry (1975), 40(12), 1760-6; Berti, Gazzetta Chimica Italiana (1960), 90, 559-72; Berti y col., Annali di Chimica (Roma, Italia) (1959), 49, 2110-23; Berti y col., Annali di Chimica (Roma, Italia) (1959), 49, 1253-68; documento WO 2012/000595; Couture y col., Tetrahedron (1996), 52(12), 4433-48; documento WO 2010/069504; documento WO 2010/069504; documento WO 2006/030032; documento WO 2005/095384; documento US 2005/0222159; documento WO 2013/064984; Mishra y col., European Journal of Organic Chemistry (2013), 2013(4), 693-700; Vachhani y col., Tetrahedron (2013), 69(1), 359-365; Xie y col., European Journal of Medicinal Chemistry (2010), 45(1), 210-218; Mukaiyama y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry (2007), 15(2), 868-885; documento JP 2005/089352; Wang y col., Molecules (2004), 9(7), 574-582; documento WO 2000/023487; documento US 2006/0287341; CN 103183675; Hares y col., Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences (1991), 32(1-2), 303-14; documento DE 2356005; documento DE 2133898; documento DE 2133998; documento US 3816422; documento DE 2011970 y Staehle y col., Justus Liebigs Annalen der Chemie (1973), (8), 1275-81.

En algunas realizaciones, los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento se preparan mediante rutas sintéticas generales descritas a continuación en los esquemas 1-6. Estos esquemas pretenden servir de ejemplo a un experto en la técnica y no son limitantes. Procedimientos adicionales para la síntesis de compuestos derivados de heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento están disponibles fácilmente para un experto en la técnica.

5

Esquema 1

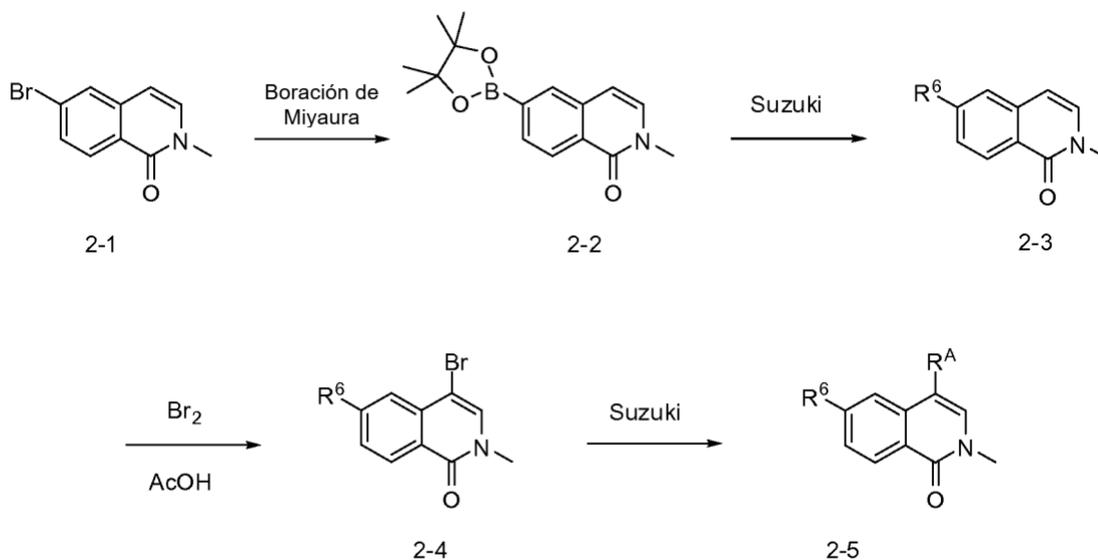


10

En el esquema 1 se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I). La 6-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona (1-1) se somete a una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio para proporcionar la isoquinolinona 1-2. La bromación en condiciones ácidas proporciona el compuesto 1-3. Una reacción adicional de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico o un éster, proporciona la isoquinolinona 1-4. Como alternativa, el acoplamiento cruzado catalizado por paladio del compuesto 1-3 con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en las condiciones descritas por Miyaura (Ishiyama y *col.*, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510) proporciona el éster de boro 1-5. Una reacción adicional de acoplamiento cruzado catalizada por paladio del compuesto 1-5 con un haluro adecuado proporciona la isoquinolinona 1-6.

15

Esquema 2



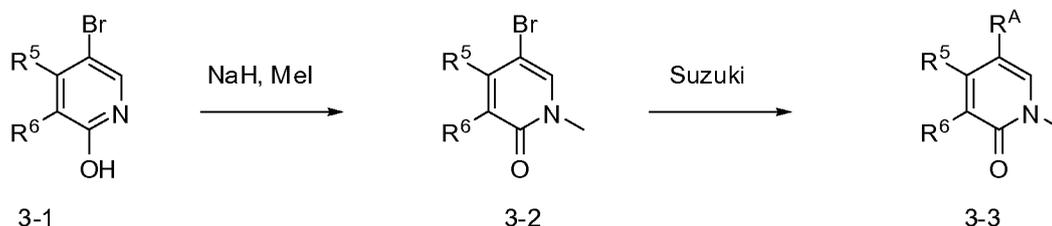
20

En el esquema 2 se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I). La 6-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona (2-1) se somete a una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con 4,4,5,5-

tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano para proporcionar éster de boro 2-2. Una reacción adicional de acoplamiento cruzado catalizada por paladio del compuesto 2-2 con un haluro adecuado proporciona el compuesto 2-3. La bromación en condiciones ácidas proporciona el compuesto 2-4. Una reacción adicional de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico o un éster, proporciona la isoquinolinona 2-5.

5

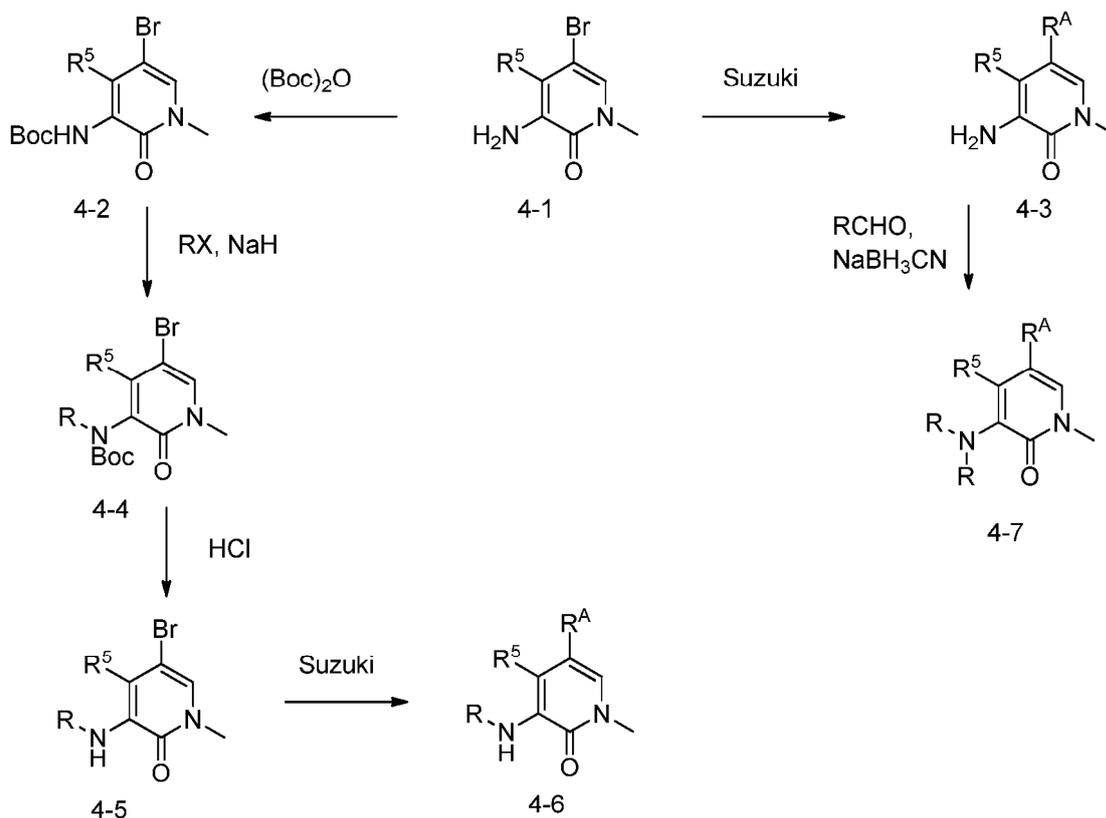
Esquema 3



En el esquema 3 se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (II). El derivado de 5-bromopiridin-2-ol (3-1) se somete a alquilación con yoduro de metilo en condiciones básicas para proporcionar el derivado de 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3-2) relacionado. Una reacción adicional de acoplamiento cruzado catalizada por paladio del compuesto 3-2 con un haluro adecuado proporciona el compuesto 3-3.

10

Esquema 4

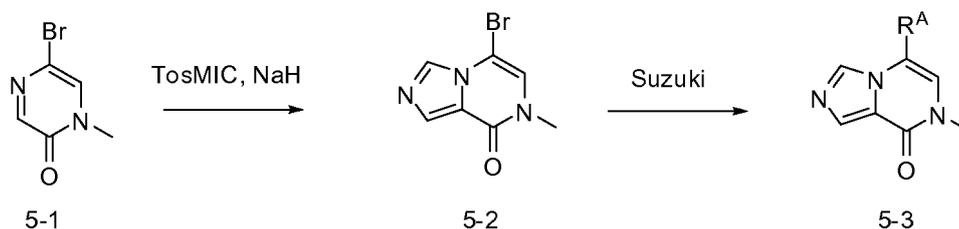


En el esquema 4 se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (II). Se usa el derivado de 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 4-1 como material de partida para diversas rutas. En una ruta, el compuesto 4-1 se somete directamente a una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio para proporcionar la piridona 4-3. El grupo amino del compuesto 4-3 se somete a una aminación reductora con un aldehído y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico, para proporcionar el compuesto derivado de amino sustituido 4-7. Una segunda ruta que implica alquilación selectiva del grupo amino del compuesto 4-1 comienza con la protección del grupo amino como el BOC carbamato. La alquilación del carbamato en condiciones básicas seguido de la eliminación del BOC carbamato en condiciones ácidas proporciona el compuesto de amina secundaria 4-5. El tratamiento de 4-5 con un haluro adecuado en condiciones de acoplamiento cruzado catalizado por paladio proporciona el compuesto 4-6.

15

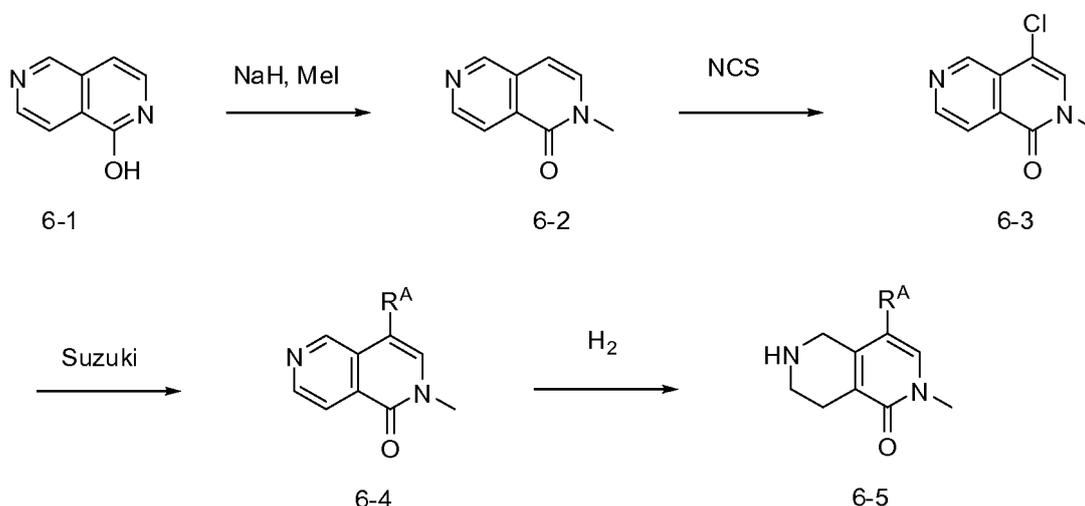
20

Esquema 5



5 En el esquema 5 se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (IV). La 5-bromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (5-1) se somete a una reacción de anulación del imidazol mediante tratamiento con tosilmetilsocianuro (TosMIC) en condiciones básicas (Hoogenboom y col., Organic Syntheses, Coll. vol. 6, pág. 987 (1988)) para proporcionar 5-bromo-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (5-2). La reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladio del compuesto 5-2 con un haluro apropiado proporciona el compuesto 5-3.

Esquema 6



10 En el esquema 6 se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III). El 2,6-naftiridin-1-ol (6-1) se somete a alquilación con yoduro de metilo en condiciones básicas para proporcionar 2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (6-2). La cloración de 6-2 con N-clorosuccinimida proporciona el compuesto de cloro 6-3. El tratamiento de 6-3 en condiciones de acoplamiento cruzado catalizado por paladio con un haluro apropiado proporciona el compuesto 6-4. La reducción selectiva del derivado de 2,6-naftiridinona proporciona el derivado de 5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona 6-5.

En cada uno de los procedimientos de reacción o esquemas anteriores, los diversos sustituyentes se pueden seleccionar de entre los diversos sustituyentes que se enseñan por otra parte en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas

20 En determinadas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe en el presente documento se administra en forma de un compuesto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en el presente documento se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en el presente documento como excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado basándose en la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar tal como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21^a ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

30 Por consiguiente, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El(los) vehículo(s) (o excipiente(s)) es(son) aceptable(s) o adecuado(s) si el vehículo es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), (IIa) o (IIb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) o (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VI d) o (VIe) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VII) o (VIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VIII) o (VIIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XVII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XXI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XXII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XXIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XXIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XXV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe en el presente documento es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente el 5 % o menos de aproximadamente el 1 % o menos de aproximadamente el 0,1 %, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como contaminantes intermedios o subproductos que se crean, por ejemplo, en uno o más de las etapas de un procedimiento de síntesis.

Las formas de dosificación orales adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, bolsitas o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado fácil de disolver en el tracto digestivo. Se usan vehículos sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado heterocíclicos sustituido tal como se describe en el presente documento puede diferir, dependiendo del estado del paciente (por ejemplo, ser humano), es decir, la etapa de la enfermedad, el estado de salud general, la edad y otros factores que una persona experta en la técnica médica utilizará para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada para la enfermedad que se va a tratar (o prevenir) según lo determinen los expertos en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del principio activo y el procedimiento de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan el o las composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes o una supervivencia sin enfermedad y/o global más larga o

una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se pueden determinar utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen de sangre del paciente.

5 Las dosis orales habitualmente varían de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces o más, al día.

Inhibición de bromodominio

10 La cromatina es el complejo de ADN y proteína que forma los cromosomas. Las histonas son el componente proteico principal de la cromatina, y actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por las modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por las proteínas de unión no histonas. Se conocen varias clases de enzimas que modifican las histonas en diversos sitios.

La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión génica causados por mecanismos distintos de la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que juegan un papel en la regulación epigenética incluyen la metilación del ADN y las modificaciones de la cromatina/histona.

15 Los genomas de organismos eucariotas se encuentran altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Se requiere una tremenda compactación para empaquetar los 3 mil millones de nucleótidos del genoma humano en el núcleo de una célula.

20 Las histonas son los componentes proteicos principales de la cromatina. Hay un total de seis clases de histonas (H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5) organizadas en dos clases: histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4) e histonas enlazadoras (H1 y H5). La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma, que consiste en unos 147 pares de bases de ADN envueltos alrededor del núcleo del octámero de histona, que consiste en dos copias de cada una de las histonas centrales H2A, H2B, H3 y H4.

25 Las unidades básicas de nucleosomas se organizan y condensan aún más mediante la agregación y plegamiento de nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Una gama de diferentes estados de condensación son posibles, y lo apretado de la estructura de cromatina varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular.

30 La estructura de la cromatina juega un papel importante en la regulación de la transcripción génica, que no puede ocurrir eficazmente a partir de la cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales a las proteínas histonas, especialmente las histonas H3 y H4, y más comúnmente dentro de las colas de histonas que se extienden más allá de la estructura del nucleosoma central. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ribosilación, sumoilación, ubiquitinación, citrulinación, desiminación y biotilación. El núcleo de las histonas H2A y H3 también se puede modificar. Las modificaciones de histonas son parte integral de diversos procesos biológicos tales como la regulación génica, la reparación del ADN y la condensación cromosómica.

Acetilación de histonas y bromodominios

35 La acetilación de histonas se asocia generalmente a la activación de la transcripción génica, ya que se sabe que la modificación pierde la interacción del ADN y el octámero de histona al cambiar la electrostática. Además de este cambio físico, se sabe que proteínas específicas se unen a restos de lisina acetilados dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios distintos pequeños (~ 110 aminoácidos) dentro de las proteínas que se sabe que se unen comúnmente a los residuos de lisina acetilados, pero no exclusivamente, en el entorno de las histonas. Se sabe que alrededor de 50 proteínas contienen bromodominios, y tienen una variedad de funciones dentro de la célula.

La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-T) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos restos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción.

45 Las proteínas que contienen bromodominios que reconocen lisinas acetiladas en las histonas (como las proteínas BET y las proteínas no BET) se han implicado en la enfermedad proliferativa. Los ratones con genes inactivados BRD4 mueren poco después de la implantación y están comprometidos en su capacidad para mantener una masa celular interna, y los heterocigotos muestran defectos de crecimiento pre y posnatales asociados con tasas de proliferación reducidas. BRD4 regula los genes expresados durante M/G1, incluidos los genes asociados con el crecimiento, y permanece unido a la cromatina durante todo el ciclo celular (Dey y col. (2009) Mol. Biol. Cell 20:4899-4909). BRD4 también se asocia físicamente con Mediator y P-TEFb (CDK9/ciclina TI) para facilitar la elongación transcripcional (Yang, y col. (2005) Oncogene 24:1653-1662; Yang, y col. (2005) Mol. Cell 19:535-545). CDK9 es una diana válida en leucemia linfocítica crónica (LLC) y está relacionada con la transcripción dependiente de c-Myc (Phelps, y col. Blood 113:2637-2645; Rahl y col. (2010) Cell 141:432-445).

55 BRD4 se transloca a la proteína NUT en pacientes con carcinoma letal de línea media, una forma agresiva de

carcinoma escamoso humano (French y col. (2001) Am. J. Pathol. 159:1987-1992; French y col. (2003) Cancer Res. 63:304-307). El análisis *in vitro* con ARNi respalda el papel causal de BRD4 en esta translocación cromosómica recurrente t(15;19). También, se ha descubierto que la inhibición de los bromodominios BRD4 da como resultado la detención/diferenciación de las líneas celulares BRD4-NUT *in vitro* e *in vivo* (Filippakopoulos y col. "Inhibición selectiva de los Bromodominios BET" Nature (publicado en línea el 24 de septiembre de 2010)).

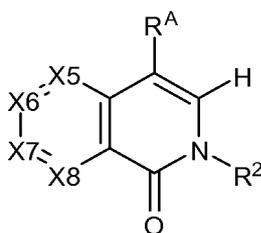
Las proteínas que contienen bromodominio (tales como las proteínas BET) también se han implicado en enfermedades inflamatorias. Las proteínas BET (por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) regulan el ensamblaje de complejos de cromatina dependientes de acetilación de histonas que controlan la expresión de genes inflamatorios (Hargreaves y col. (2009) Cell 138:129-145; LeRoy y col. (2008) Mol. Cell 30:51-60; Jang y col. (2005) Mol. Cell 19:523-534; Yang, y col. (2005) Mol. Cell 19:535-545). Los genes inflamatorios clave (genes de respuesta secundaria) están regulados negativamente por la inhibición del bromodominio de la subfamilia BET, y los genes que no responden (genes de respuesta primaria) están preparados para la transcripción. La inhibición del bromodominio BET protege contra el choque endotóxico inducido por LPS y la sepsis inducida por bacterias *in vivo* (Nicodeme y col. "Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic", Nature (publicado en línea el miércoles, 10 de noviembre de 2010)).

También se ha descubierto que las proteínas que contienen bromodominio (como las proteínas BET) desempeñan un papel en la infección vírica. Por ejemplo, BRD4 está implicado en la fase primaria de la infección por el virus del papiloma humano (VPH), en el que el genoma vírico se mantiene en un episoma extracromosómico en epitelios basales. En algunas cepas del VPH, la unión de BRD4 a la proteína E2 del VPH funciona para unir el genoma viral a los cromosomas. E2 es crítico tanto para la represión de E6/E7 como para la activación de los genes víricos del VPH. La interrupción de BRD4 o la interacción BRD4-E2 bloquea la activación del gen dependiente de E2. BRD4 también funciona para unir otras clases de genomas víricos para alojar la cromatina (por ejemplo, virus del herpes, virus de Epstein-Barr).

También se ha descubierto que las proteínas que contienen bromodominio se unen a restos de lisina acetilados en proteínas distintas de las histonas. Por ejemplo, el bromodominio del coactivador transcripcional de la proteína de unión a CREB (CBP) permite el reconocimiento de p53 con Lys382 acetilada. La interacción entre el bromodominio y el acetil-p53 sigue el daño del ADN y promueve la activación transcripcional inducida por p53 del inhibidor de CDK p21 y la detención del ciclo celular.

Otra nueva proteína que contiene bromodominio es BAZ2B, cuya función biológica se cree que funciona de manera similar a ACF1, el ortólogo de BAZ2B de *Drosophila*. Los complejos de ACF juegan un papel en el establecimiento de un espaciado regular de nucleosomas durante el ensamblaje de la cromatina e influyen en diferentes resultados de remodelación en los loci diana.

Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene un bromodominio a un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (III) o (IIIa). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (IV). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (V). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VI d) o (VIe). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (VII) o (VIIa). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (VIII) o (VIIIa). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (IX). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (XII). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (XIII). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (XIV). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (XV). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (XVI). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (XVII). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (XVIII). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de Fórmula (XIX). Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene



Fórmula (X)

en la que,

R² se selecciona entre CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X⁵ es C-R⁵ o N;

5 X⁶ es C-R⁶ o N;

X⁷ es C-R⁷ o N;

X⁸ es C-R⁸ o N; en la que no más de dos de X⁵, X⁶, X⁷ o X⁸ pueden ser N;

10 R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

15 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

20 R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

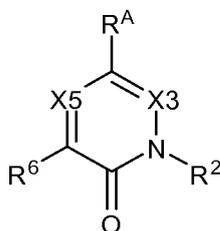
R⁸ es hidrógeno, halógeno o alquilo y

R^A es un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

Otra realización proporciona el procedimiento para regular la transcripción génica en una célula, en el que el compuesto de fórmula (X) tiene la estructura en la que R^A es un grupo fenilo sustituido.

25 Otra realización proporciona un procedimiento para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de fórmula (X). Otra realización proporciona el procedimiento para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína, en el que el compuesto de fórmula (X) tiene la estructura en la que R^A es un grupo fenilo sustituido.

30 Una realización proporciona un procedimiento para regular la transcripción génica en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de fórmula (XI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XI)

en la que,

35 R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;

X³ es C-H o N;

X⁵ es C-R⁵ o N; con la condición de que si X³ es N, entonces X⁵ es C-R⁵ y si X⁵ es N, entonces X³ es CH;

40 R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi o cicloalquilalcoxi y R^A es un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

Otra realización proporciona el procedimiento para regular la transcripción génica en una célula, en el que el compuesto de fórmula (XI) tiene la estructura en la que R^A es un grupo fenilo sustituido.

5 Otra realización proporciona un procedimiento para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de Fórmula (XI). Otra realización proporciona el procedimiento de inhibición del reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína, en la que el compuesto de Fórmula (XI) tiene la estructura en la que R^A es un grupo fenilo sustituido.

Procedimientos de tratamiento

10 Los compuestos y las composiciones descritas en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de la actividad de una o más proteínas implicadas en la regulación epigenética. Por lo tanto, una realización proporciona un procedimiento para modular la regulación epigenética mediada por una o más proteínas que contienen motivos de reconocimiento de acetil-lisina, también conocidos como bromodominios (por ejemplo, proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4, y/o BRDT, y proteínas no BET, tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 y/o BRPF1), administrando un compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe en el presente documento.

15 En algunas realizaciones, los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos tal como se describen en el presente documento son capaces de inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 y/o BRPF1) o un mutante de las mismas, en una muestra biológica de manera útil para una variedad de fines que son conocidos por un experto en la materia. Los ejemplos de tales fines incluyen, aunque sin limitación, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

20 En algunas realizaciones se proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 y/o BRPF1) o un mutante de las mismas, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en el presente documento, o una composición que comprende dicho compuesto.

25 En algunas realizaciones se proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 y/o BRPF1) o un mutante de las mismas, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la proteína que contiene bromodominio es una proteína BET. En algunas realizaciones, la proteína BET es BRD4.

30 En algunas realizaciones se proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 y/o BRPF1) o un mutante de las mismas, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la proteína que contiene bromodominio es una proteína BET. En algunas realizaciones, la proteína BET es BRD4.

35 Las enfermedades y afecciones tratables según los procedimientos de la presente invención incluyen cáncer, enfermedades neoplásicas y otros trastornos proliferativos. Por lo tanto, un aspecto es un procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer, una enfermedad neoplásica y otro trastorno proliferativo, comprendiendo el procedimiento la administración de un compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe en el presente documento al sujeto. En una realización, un paciente humano se trata con un compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad para inhibir de manera medible la actividad de la proteína que contiene el bromodominio (tal como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT) en el paciente.

40 La invención proporciona además un procedimiento para tratar un sujeto, tal como un ser humano, que padece cáncer, una enfermedad neoplásica y otro trastorno proliferativo. El procedimiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos derivados heterocíclicos sustituidos tal como se describe en el presente documento, que funcionan inhibiendo un bromodominio y, en general, modulando la expresión génica, para inducir diversos efectos celulares, en particular, la inducción o represión de la expresión génica, la detención de la proliferación celular, la inducción de la diferenciación celular y/o la inducción de la apoptosis.

45 La invención proporciona además un procedimiento terapéutico para modular la metilación de proteínas, la expresión génica, la proliferación celular, la diferenciación celular y/o la apoptosis *in vivo* en afecciones, dolencias, trastornos o enfermedades desveladas en el presente documento, en particular cáncer, enfermedad inflamatoria y/o enfermedad vírica que comprende administrar a un sujeto que necesita dicha terapia una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos derivados heterocíclicos sustituidos tal como se describe en el

presente documento.

La invención proporciona además un procedimiento para regular la actividad del promotor endógeno o heterólogo poniendo en contacto una célula con un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en el presente documento.

5 La invención se refiere además a un procedimiento para tratar o mejorar el cáncer, la enfermedad neoplásica u otro trastorno proliferativo mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en el presente documento, a un mamífero, en particular, a un ser humano, que necesite dicho tratamiento. En algunos aspectos de la invención, la enfermedad a tratar por los procedimientos de la presente invención es cáncer.

10 En ciertas realizaciones, el cáncer es carcinoma de línea media NUT, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma. En otra realización, el cáncer es el linfoma de Burkitt.

Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende

15 administrar al paciente un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (III) o (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende

20 administrar al paciente un compuesto de Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende

25 administrar al paciente un compuesto de Fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VI d), o (VIe), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (VII) o (VIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (VIII), o (VIIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende

30 administrar al paciente un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende

35 administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende

40 administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XVII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XIX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende

45 administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XXI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende

50 administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XXII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XXIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende

55 administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Otras realizaciones y usos serán evidentes para un experto en la materia a la luz de las presentes divulgaciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan simplemente como ilustrativos de diversas realizaciones y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

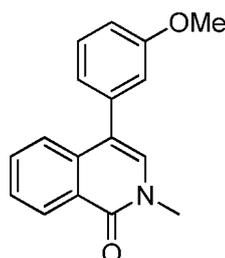
Ejemplos

I. Síntesis química

A menos que se indique otra cosa, los reactivos y disolventes se utilizaron según se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y objetos de cristal secados al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. Se realizaron cromatografía en columna y cromatografía de capa fina (CCF) sobre gel de sílice a menos que se indique otra cosa. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se indican en Hertz. Para espectros de RMN ^1H , el pico de disolvente se usó como pico de referencia.

El ejemplo químico 1 es 2-metil-4-fenilisoquinolin-1-ona que se adquirió de un proveedor comercial.

10 **Ejemplo 2:** 4-(3-metoxifenil)-2-metilisoquinolin-1-ona



Una mezcla de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,42 mmol) y ácido (3-metoxifenil)borónico (70 mg, 0,46 mmol), PPh_3 (66 mg, 0,25 mmol), Na_2CO_3 (133 mg, 1,26 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (62 mg, 0,084 mmol) en dioxano (2,5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó durante una noche a 90°C . El tratamiento de extracción con acetato de etilo seguido de CCF preparativa (PE:EA=1:1) dio el compuesto del título (18 mg, 0,07 mmol) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 17 %. RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,30 (d, 1H, J=7,68), 7,68 (t, 1H, J=7,56), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,40 (t, 1H, J= 7,44), 6,97-7,00 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (s, 3H). MS (m/z, intensidad relativa): 266 (M+, 1).

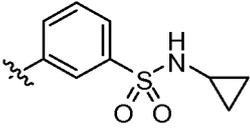
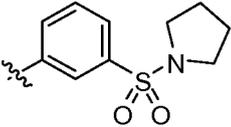
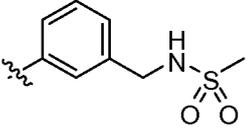
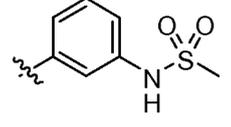
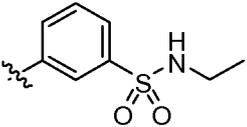
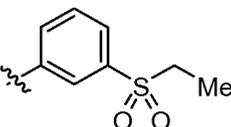
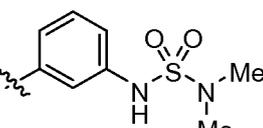
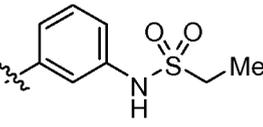
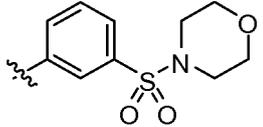
Los ejemplos 3-14 en la tabla 3 se prepararon a partir de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona y el ácido/éster borónico apropiado de una manera similar a la del ejemplo 2.

20

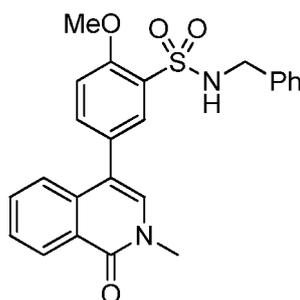
Tabla 3

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ^1H (ppm (δ)) 400 MHz	EM (M+H)
3		4-(2-fluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	(DMSO- d_6) 3,57 (s, 3 H) 7,20 (d, J = 7,42 Hz, 1 H) 7,31 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,61 (m, 4 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 8,32 (d, J = 7,81 Hz, 1 H)	254
4		4-(2-metoxifenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	(DMSO- d_6) 3,54 (s, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 7,00 - 7,11 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,48 (dt, J = 15,91, 7,86 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 7,42 Hz, 1 H) 8,28 (d, J = 8,20 Hz, 1 H)	266
5		4-(3-aminofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	(DMSO- d_6) 3,55 (s, 3 H) 5,19 (s a, 2 H) 6,55 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 6,60 - 6,64 (m, 2 H) 7,12 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 8,31 (d, J = 7,83 Hz, 1 H)	251

(continuación)

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ) 400 MHz)	EM (M+H)
6		N-ciclopropil-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0,36 - 0,41 (m, 2 H) 0,47 - 0,52 (m, 2 H) 2,16 (s a, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 7,44 (d, <i>J</i> =8,20 Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 - 7,77 (m, 3 H) 7,83 - 7,88 (m, 2 H) 7,96 (s a, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1 H)	355
7		2-metil-4-(3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)isoquinolin-1-ona	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1,67 (t, <i>J</i> = 6,64 Hz, 4 H) 3,18 (t, <i>J</i> = 6,44 Hz, 4 H) 3,57 (s, 3 H) 7,42 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1 H) 7,56 (t, <i>J</i> = 7,61 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,68 - 7,80 (m, 4 H) 7,85 (d, <i>J</i> = 6,83 Hz, 1 H) 8,33 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1 H).	369
8		N-[[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metil]metanosulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 2,87 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 4,22 (d, <i>J</i> =6,05 Hz, 2 H) 7,31 - 7,44 (m, 3 H) 7,45 - 7,62 (m, 5 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 8,32 (d, <i>J</i> = 7,61 Hz, 1 H)	343
9		N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,03 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 7,16 (d, <i>J</i> = 7,61 Hz, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 2 H) 7,45 (t, <i>J</i> = 8,30 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 3 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 8,31 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H) 9,88 (s a, 1 H)	329
10		N-etil-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0,92 - 1,02 (m, 3 H) 2,76 - 2,86 (m, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 7,43 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,64 (t, <i>J</i> = 5,66 Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 3 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 8,29 - 8,36 (m, 1 H)	343
11		4-(3-etilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	(CLOROFORMO- <i>d</i>) 1,33 (t, <i>J</i> = 7,42 Hz, 3 H) 3,18 (c, <i>J</i> = 7,42 Hz, 2 H) 3,65 - 3,69 (m, 3 H) 7,10 (s, 1 H) 7,43 (d, <i>J</i> = 8,01 Hz, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,60 - 7,76 (m, 3 H) 7,93 - 7,98 (m, 2 H) 8,53 (dd, <i>J</i> = 8,01, 0,98 Hz, 1 H)	328
12		4-[3-(dimetilsulfamoilamino)fenil]-2-metil-1-oxoisoquinolina	(DMSO- <i>d</i> ₆) 2,71 (s, 6 H) 3,55 (s, 3 H) 7,10 (d, <i>J</i> =7,03 Hz, 1 H) 7,22 - 7,25 (m, 2 H) 7,41 (t, <i>J</i> = 7,71 Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 8,31 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1 H) 10,02 (s a, 1 H)	358
13		N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]etanosulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1,20 (t, <i>J</i> = 7,13 Hz, 3 H) 3,13 (c, <i>J</i> = 7,29 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 7,14 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H) 7,25 (s a, 2 H) 7,38 - 7,59 (m, 4 H) 7,69 (t, <i>J</i> = 7,61 Hz, 1 H) 8,31 (d, <i>J</i> =8,01 Hz, 1 H) 9,92 (s, 1 H)	343
14		2-metil-4-(3-morfolin-4-ilsulfonilfenil)isoquinolin-1-ona	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,02 - 3,09 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,73 - 3,80 (m, 4 H) 7,09 (s, 1 H) 7,43 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1 H) 7,53 - 7,58 (m, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 3 H) 7,78 - 7,84 (m, 2 H) 8,55 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H)	385

Ejemplo 15: N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida



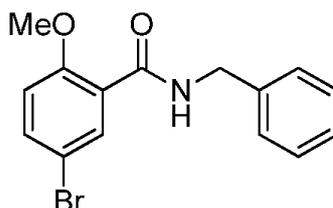
5 Durante aproximadamente 3 min, se burbujeó N₂ a través de la mezcla de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona (56 mg, 0,24 mmol), ácido [3-(bencilsulfamoil)-4-metoxifenil]borónico (83 mg, 0,26 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,375 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,001 mmol) en dioxano (1,5 ml) que después se sometió a calentamiento por microondas a 120 °C durante 1 h y después se filtró a través de un lecho de Na₂SO₄ anhidro usando acetato de etilo para transferir y aclarar. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 0-60 % en hexano durante 6 min y continuando con EA isocrática al 60 % dio el compuesto del título (60 mg, 0,14 mmol) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 58 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,57 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,11 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 7,16 - 7,23 (m, 6 H), 7,34 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 7,94 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 7,33 Hz, 1 H). CLEM (M+H)⁺ 435.

Los ejemplos 16-17 en la tabla 4 se prepararon a partir de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona y el ácido/éster borónico apropiado de una manera similar a la del ejemplo 15.

Tabla 4

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
16		2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	(DMSO-d ₆) 3,57 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 7,18 (s, 2 H) 7,35 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,57 (t, J = 7,45 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 7,71 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,34 (d, J = 8,34 Hz, 1 H)	345
17		N-[2-metil-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	(DMSO-d ₆) 2,38 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 7,24 (dd, J = 7,83, 1,77 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,53 - 7,58 (m, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 8,30 - 8,36 (m, 1 H) 9,18 (s, 1 H)	343

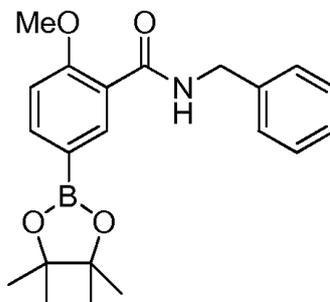
15 **Ejemplo 18:** N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzamida Etapa 1: N-bencil-5-bromo-2-metoxibenzamida



A una mezcla enfriada en un baño de hielo de ácido 5-bromo-2-metoxibenzoico (439 mg, 1,9 mmol) en 1:1 CH₂Cl₂:DMF (4 ml) se le añadió bencilamina (0,228 ml, 2,1 mmol), EDCl (438 mg, 2,3 mmol), HOBt (311 mg, 2,3 mmol)

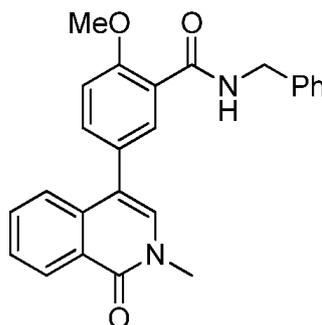
y NEtPr_2 (0,496 ml, 2,85 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. El tratamiento de extracción con acetato de etilo, el lavado con NaHCO_3 acuoso saturado, H_2O , KHSO_4 acuoso saturado y salmuera, dieron el compuesto del título (550 mg) después del aislamiento, que se llevó a cabo sin purificación. CLEM (M+H)⁺ 320, 322.

5 Etapa 2: N-bencil-2-metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



10 Durante aproximadamente 3 min, se burbujeó N_2 a través de una mezcla del compuesto del título de N-bencil-5-bromo-2-metoxibenzamida (174 mg, 0,54 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (166 mg, 0,65 mmol), acetato potásico (159 mg, 1,62 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (20 mg, 0,03 mmol) en DMF anhidra (4,2 ml). Después de calentar a 90 °C durante aproximadamente 2 h en atmósfera de N_2 , la cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 0-40 % en hexano durante 7 min y continuando con EA isocrática al 40 % dio el compuesto del título (138 mg, 0,38 mmol) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 70 %. CLEM (M+H)⁺ 368.

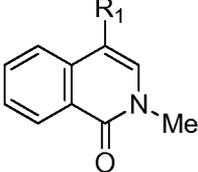
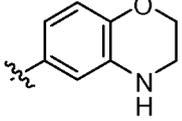
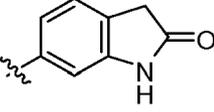
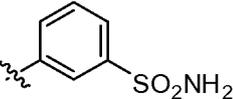
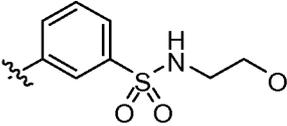
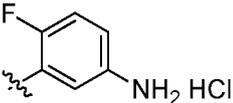
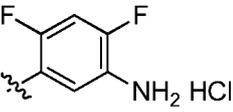
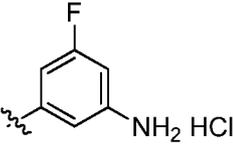
Etapa 3: N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzamida



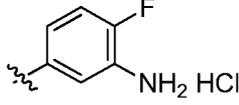
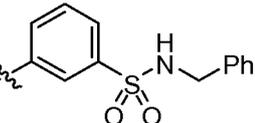
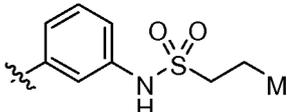
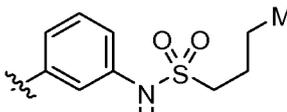
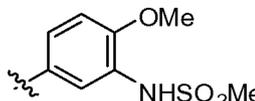
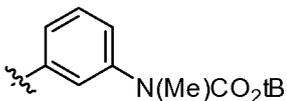
15 Durante aproximadamente 3 min, se burbujeó N_2 a través de una mezcla de N-bencil-2-metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (51 mg, 0,14 mmol), 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona (30 mg, 0,13 mmol), K_3PO_4 acuoso 1 M (0,3 ml) y Pd(dppf)Cl_2 (10 mg, 0,013 mmol) en dioxano (1,15 ml) que se sometió a calentamiento por microondas a 100 °C durante 1 h. El tratamiento similar al del ejemplo 15 y purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 5-50 % en hexano durante 4 min y continuando con EA isocrática al 50 % dieron el compuesto del título (37 mg, 0,14 mmol) en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 71 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,57 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,52 (d, J = 6,06 Hz, 2 H), 7,21 - 7,37 (m, 6 H), 7,47 - 7,51 (m, 2 H), 7,56 (td, J = 5,37, 2,15 Hz, 2 H), 7,68 - 7,73 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,79 (t, J = 6,06 Hz, 1 H). CLEM (M+H)⁺ 399.

25 **Los ejemplos 19-31** en la tabla 5 se prepararon a partir de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona y el ácido/éster borónico apropiado de una manera similar a la del ejemplo 18, etapa 3. Para los ejemplos 20-26 la temperatura de microondas se elevó a 120 °C. Se prepararon los clorhidratos de anilina tratando la anilina con HCl anhidro en metanol como etapa final.

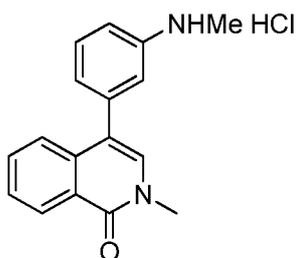
Tabla 5

				
Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
19		4-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,50 - 3,59 (m, 3 H) 4,14 - 4,19 (m, 2 H) 5,87 (s a, 1 H) 6,51 (dd, J = 8,08, 2,02 Hz, 1 H) 6,61 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,50 - 7,55 (m, 1 H) 7,58 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 8,30 (d, J = 8,08 Hz, 1 H)	293
20		2-metil-4-(2-oxo-1,3-dihidroindol-6-il)isoquinolin-1-ona	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,55 (s, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 6,85 (s, 1 H) 7,00 (dd, J = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,53 - 7,58 (m, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 8,31 - 8,35 (m, 1 H) 10,47 (s, 1 H)	291
21		3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,59 (s, 3 H) 7,43 (s, 2 H) 7,48 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 2 H) 7,67 - 7,75 (m, 3 H) 7,87 - 7,92 (m, 2 H) 8,36 (d, J = 8,08 Hz, 1 H)	315
22		N-(2-hidroxietil)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolinil)benzenosulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 2,85 (c, J = 6,06 Hz, 2 H) 3,39 (c, J = 6,06 Hz, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 4,70 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,56 - 7,59 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,66 - 7,77 (m, 4 H) 7,83 - 7,88 (m, 2 H) 8,36 (d, J = 8,08 Hz, 1 H)	359
23		Clorhidrato de 4-(5-amino-2-fluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,57 (s, 3 H parcialmente oscurecido) 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 7,24 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,32 (t, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 8,32 (d, J = 7,83 Hz, 1 H)	269
24		Clorhidrato de 4-(5-amino-2,4-difluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,55 (s, 3 H) 6,83 (dd, J = 9,73, 7,96 Hz, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 8,30 (d, J = 8,08 Hz, 1 H)	287
25		Clorhidrato de 4-(3-amino-5-fluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,55 (s, 3 H) 6,47 - 6,56 (m, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 8,32 (d, J = 8,08 Hz, 1 H)	269

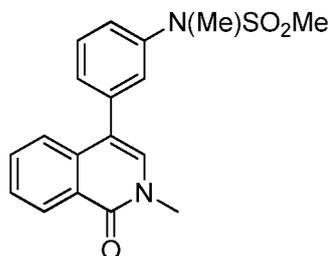
(continuación)

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
26		Clorhidrato de 4-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,55 (s, 3 H) 6,64 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 6,89 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J = 11,49, 8,21 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 8,32 (d, J = 7,07 Hz, 1 H)	269
27		N-bencil-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,59 (s, 3 H) 4,08 (d, J = 6,06 Hz, 2 H) 7,17 - 7,29 (m, 5 H) 7,40 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,58 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,68 - 7,76 (m, 3 H) 7,80 (s, 1 H) 7,85 (td, J = 4,48, 1,89 Hz, 1 H) 8,26 (t, J = 6,32 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 8,08 Hz, 1 H)	405
28		N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]propan-1-sulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0,96 (t, J = 7,45 Hz, 3 H) 1,72 (sxt, J = 7,48 Hz, 2 H) 3,10 - 3,15 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 7,16 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,26 - 7,30 (m, 2 H) 7,43 - 7,59 (m, 4 H) 7,68 - 7,73 (m, 1 H) 8,34 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 9,91 (s, 1 H)	357
29		N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]butan-1-sulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0,84 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,37 (sxt, J = 7,38 Hz, 2 H) 1,67 (dt, J = 15,35, 7,61 Hz, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 7,16 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 7,41 - 7,60 (m, 4 H) 7,64 - 7,74 (m, 1 H) 8,34 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 9,91 (s, 1 H)	371
30		N-[2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,00 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 7,18 - 7,23 (m, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,55 (dd, J = 7,58, 5,05 Hz, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 1 H) 8,31 - 8,37 (m, 1 H) 9,04 (s, 1 H)	359
31		N-metil-N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1,41 (s, 9 H) 3,24 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 7,25 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,44 - 7,60 (m, 4 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 8,34 (d, J = 7,83 Hz, 1 H)	365

Ejemplo 32: clorhidrato de 2-metil-4-[3-(metilamino)fenil]isoquinolin-1-ona



- 5 Al compuesto del título del ejemplo 31 (48 mg, 0,13 mmol) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml). Después de agitar aproximadamente 1 h, los componentes volátiles se eliminaron al vacío. Se añadió hexano y se evaporó (x 2). El sólido de color blanco resultante se secó al vacío para dar el compuesto del título (39 mg, 0,13 mmol) con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,85 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 7,10 (s a, 3 H), 7,44 (s a, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 3 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H), 8,34 (d, J = 7,58 Hz, 1 H). CLEM (M+H)⁺ 265.

Ejemplo 33: N-metil-N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida

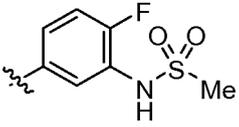
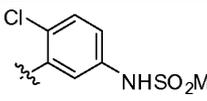
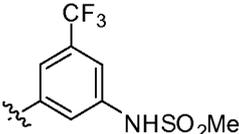
Al compuesto del título del ejemplo 32 (35 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (0,3 ml), piridina (0,1 ml) y NEt₃Pr₂ (0,021 ml, 0,12 mmol) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,011 ml, 0,14 mmol). Después de 0,5-1 h, se añadió hielo a la mezcla seguido de agua y acetato de etilo. El tratamiento de extracción, lavando con H₂O, una solución 1:1 acuosa saturada de KHSO₄:H₂O y salmuera y la purificación sobre gel de sílice eluyendo con EA al 35-80 % en hexano durante 6 min y continuando con EA isocrática al 80 % dieron el compuesto del título (22 mg, 0,06 mmol) en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 54 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,00 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 3,58 (s, 3 H), 7,40 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,45 - 7,61 (m, 6 H), 7,71 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 8,34 (dd, J = 8,21, 1,14 Hz, 1 H). CLEM (M+H)⁺ 343.

Los ejemplos 34-40 en la tabla 6 se prepararon en una etapa mediante sulfonación de la anilina de los ejemplos 23-26 de la tabla 5 usando cloruro de metanosulfonilo de una manera similar a la del ejemplo 33 (1 etapa a partir del n.º de ejemplo indicado) o en dos etapas a partir de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona y el ácido/éster anilín borónico apropiado de una manera similar a la del ejemplo 23 seguido de sulfonación de la anilina con cloruro de metanosulfonilo de una manera similar a la del ejemplo 33 (2 etapas).

Tabla 6

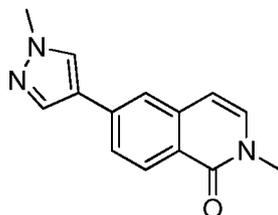
Ej. n.º	R ¹	Nombre	N.º de etapas (del Ej. n.º)	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
34		N-[4-fluoro-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	1 etapa (del Ej. 23)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,04 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 1 H) 8,32 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H)	347
35		N-[2,4-difluoro-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	1 etapa (del Ej. 24)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 7,24 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,45 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 7,70 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,32 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 9,70 (s, 1 H)	365
36		N-[3-fluoro-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	1 etapa (del Ej. 25)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,12 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 7,01 - 7,13 (m, 3 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 8,33 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H)	347

(continuación)

Ej. n.º	R ¹	Nombre	N.º de etapas (del Ej. n.º)	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
37		N-[2-fluoro-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	1 etapa (del Ej. 26)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 7,49 - 7,60 (m, 3 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 8,34 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 9,75 (s, 1 H)	347
38		N-[4-cloro-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	2 etapas	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 7,07 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 3 H) 7,64 - 7,70 (m, 1 H) 8,28 - 8,36 (m, 1 H) 10,04 (s, 1 H)	363, 365
40		N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida	2 etapas	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,14 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 7,49 - 7,52 (m, 2 H) 7,54 - 7,61 (m, 3 H) 7,64 (s, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 8,35 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H)	397

Ejemplo 41: N-[4-fluoro-3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida

Etapa 1: 2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

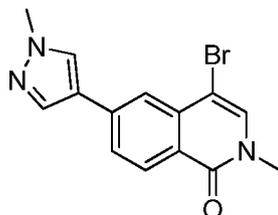


5

Una mezcla de 6-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (3,8 g, 16 mmol), 1-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6,69 g, 32 mmol), CsF (7,29 g, 48 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,4 g, 1 mmol) en dioxano/H₂O (60 / 10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar el compuesto del título (3,1 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,40 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,59-7,56 (dt, J₁ = 4 Hz, J₂ = 8 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 4 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8 Hz, 1 H) 3,98 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H). CLEM: 240,0 (M+H)⁺

10

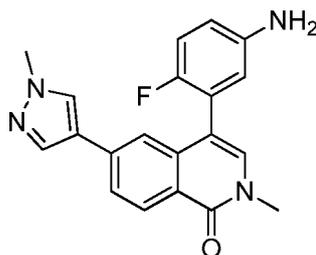
Etapa 2: 4-bromo-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



15

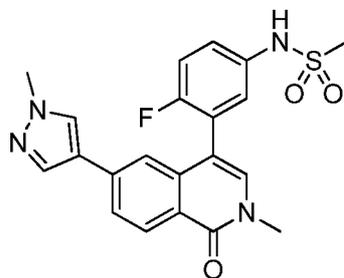
Se añadió bromo (1,8 g, 11,25 mmol) en HOAc (6 ml) al compuesto del título de 2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona (3 g, 12,5 mmol) en HOAc (24 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 15 min, se inactivó con H₂O (100 ml) y el sólido de color amarillo resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (2,04 g, 56 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 28,8 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 15,6 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H). CLEM: 318,0 (M+H)⁺

Etapa 3: 4-(5-amino-2-fluorofenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



5 4-bromo-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona (35 mg, 0,11 mmol), 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (29 mg, 0,12 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) y K₃PO₄ acuoso 1 M (0,3 ml) en dioxano (1,2 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 120 °C durante 1,25 h. El tratamiento fue similar al descrito en el ejemplo 18, etapa 3. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 100 % seguido de metanol al 10 % en EA, dio el compuesto del título (25 mg, 0,07 mmol) en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 64 %. CLEM (M+H)⁺ 349.

Etapas 4: N-[4-fluoro-3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida



10 Se trató 4-(5-amino-2-fluorofenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona (25 mg, 0,07 mmol) en piridina (0,1 ml) y CH₂Cl₂ anhidro (0,3 ml) con cloruro de metanosulfonilo (0,007 ml, 0,09 mmol) de una manera similar a la del ejemplo 33. Después de un tratamiento similar, la cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 50-100 % en hexano durante 4 min y continuando con EA isocrática al 100 %, dio el compuesto del título (24 mg, 0,06 mmol) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 78 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,06 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 7,22 - 7,45 (m, 4 H), 7,59 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,34, 1,52 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 9,82 (s, 1 H). CLEM (M+H)⁺ 427.

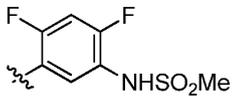
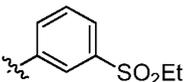
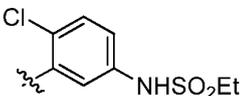
15

20 **Los ejemplos 42-45** en la tabla 7 se prepararon a partir del compuesto del título del ejemplo 41, etapa 2, en una etapa usando el ácido/éster fenil borónico apropiado de una manera similar a la del ejemplo 18, etapa 3, (1 etapa) o en dos etapas a partir del ácido/éster anilín borónico, seguido de sulfonación de la anilina con el cloruro de metanosulfonilo o con cloruro de etanosulfonilo de una manera similar a la del ejemplo 41, etapas 3 y 4, (2 etapas).

Tabla 7

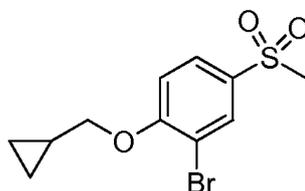
Ej. n.º	R ¹	Nombre	N.º de etapas (del Ej. n.º)	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
42		N-[3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida	1 etapa	(DMSO-d ₆) 3,07 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 7,23 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 9,87 (s, 1 H)	409

(continuación)

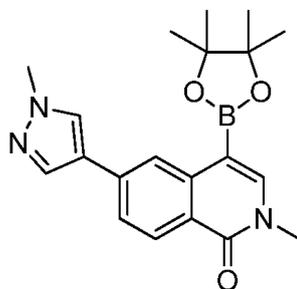
Ej. n.º	R ¹	Nombre	N.º de etapas (del Ej. n.º)	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
43		N-[2,4-difluoro-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida	2 etapas	(DMSO- <i>d</i> ₆) 3,10 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 7,33 (s, 1 H) 7,44 - 7,63 (m, 3 H) 7,77 (dd, J = 8,59, 1,52 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 9,71 (s, 1 H)	445
44		4-(3-etilsulfonilfenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	1 etapa	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1,17 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 3,40 (c, J = 7,41 Hz, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,75 - 8,00 (m, 6 H) 8,16 (s, 1 H) 8,32 (d, J = 8,34 Hz, 1 H)	409
45		N-[4-cloro-3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]etanosulfonamida	2 etapas	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1,14 - 1,28 (m, 3 H) 3,11 - 3,28 (m, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,61 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,72 - 7,77 (m, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 10,08 (s, 1 H)	457, 459

Ejemplo 46: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

Etapas 1: 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metanosulfonilbenceno

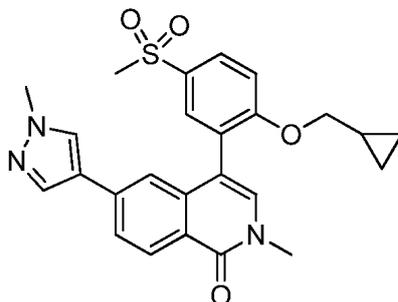


- 5 Una mezcla de 2-bromo-4-metanosulfonilfenol (7,2 g, 29 mmol), (clorometil)ciclopropano (4,3 g, 32 mmol) y K₂CO₃ (8 g, 58 mmol) en acetona (80 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se inactivó con agua (40 ml). El trabajo de extracción con acetato de etilo y la purificación por CLAR preparativa dieron el compuesto del título (2,5 g, 28,6 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J₁ = 2,3 Hz, J₂ = 8,7 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 1,23-1,43 (m, 1 H), 0,70 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 0,44 (d, J = 5,4 Hz, 2 H). Etapa 2: 2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona



- 15 Una mezcla del compuesto del título del ejemplo 41, etapa 2 (1,4 g, 4,41 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,24 g, 8,83 mmol), KOAc (1,08 g, 11,08 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,137 mmol) en dioxano (50 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1) dio el compuesto del título (200 mg, 12 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 16,8 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 1,40 (s, 12 H)

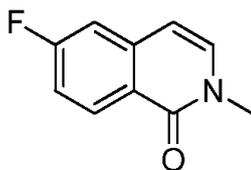
Etapas 3: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



Una mezcla de 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metanosulfonilbenceno (20,8 mg, 0,068 mmol), 2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (30 mg, 0,08 mmol), NaHCO₃ (14,28 mg, 0,17 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,014 mmol) en dioxano (2,0 ml) y H₂O (0,5 ml) se sometió a calentamiento por microondas en atmósfera de N₂ a 100 °C durante 30 min. La purificación por CLAR preparativa dio el compuesto del título (11 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

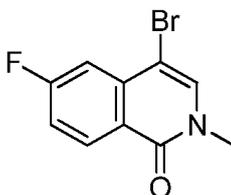
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,98-8,04 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,58-7,62 (m, 1 H), 7,19-7,21 (m, 1 H), 7,11-7,15 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,83-3,91 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 0,94-1,04 (m, 1 H), 0,30-0,40 (m, 2 H), 0,00-0,12 (m, 2 H). CLEM: 464,1 (M+H)⁺

Ejemplo 47: N-[3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida Etapa 1: 6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



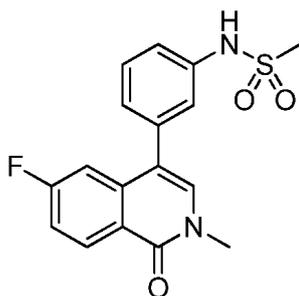
Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) (211 mg, 5,27 mmol) a 6-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona (716 mg, 4,39 mmol) en DMF anhidra (6 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente y se añadió yoduro de metilo (0,328 ml, 5,27 mmol) gota a gota. Después de 1 h, se consideró que la reacción estaba completa en un 60 % aproximadamente y se añadió más yoduro de metilo (0,2 ml, 3,2 mmol). Después de aproximadamente 1 h, se añadieron hielo y agua y acetato de etilo a la mezcla. Después del tratamiento de extracción con acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (836 mg) en forma de un sólido de color crema y se usó sin purificación.

Etapas 2: 4-bromo-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



Se añadió gota a gota bromo (232 mg, 1,45 mmol, 0,097 ml) en ácido acético (1,0 ml), rápidamente, a 6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona (283 mg, 1,61 mmol) en ácido acético (7,0 ml) en atmósfera de N₂ y se enfrió en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la suspensión espesa se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadieron hielo y agua y acetato de etilo. El tratamiento de extracción con acetato de etilo, lavando con NaOH 0,5 N, H₂O, KHSO₄ acuoso saturado y salmuera, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (313 mg) que se usó sin purificación.

Etapas 3: N-[3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida

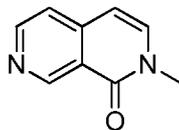


5 Durante aproximadamente 3 min se burbujeó N₂ a través de una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona (41 mg, 0,16 mmol), ácido (3-metanosulfonamidofenil)borónico (38 mg, 0,18 mmol), K₃PO₄ acuoso 1 M (0,3 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,016 mmol) en dioxano (1,2 ml) que se sometió después a calentamiento por microondas durante 1 h a 120 °C. El tratamiento fue similar al descrito para el ejemplo 18, etapa 3. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 40-80 % en hexano durante 5 min y continuando con EA isocrática al 80 % dio el compuesto del título (28 mg, 0,08 mmol) en forma de un sólido de color crema con un rendimiento combinado del 38 % durante las etapas 1-3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,06 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,41 (td, J = 8,65, 2,65 Hz, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,40 (dd, J = 9,09, 6,06 Hz, 1 H), 9,88 (s, 1 H). CLEM (M+H)⁺ 347.

15 **Los ejemplos 48-50** en la tabla 8 se prepararon a partir del compuesto del título del ejemplo 47, etapa 2, en una etapa usando el ácido/éster fenil borónico apropiado de una manera similar a la del ejemplo 47, etapa 3 (1 etapa) o en dos etapas a partir del ácido/éster borónico de anilina de una manera similar a la del ejemplo 47, etapa 3 seguido de sulfonación de la anilina con cloruro de metanosulfonylo o cloruro de etanosulfonylo de una manera similar a la del ejemplo 41, etapa 4 (2 etapas).

Tabla 8

Ej. n.º	R ¹	Nombre	N.º de etapas (del Ej. n.º)	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
48		3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	1	(DMSO-d ₆) 3,58 (s, 3 H) 7,11 (dd, J = 10,61, 2,53 Hz, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 3 H) 7,65 - 7,76 (m, 3 H) 7,87 - 7,93 (m, 2 H) 8,42 (dd, J = 8,84, 6,06 Hz, 1 H)	333
49		N-etil-3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	1	(DMSO-d ₆) 1,00 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 2,81 - 2,89 (m, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 7,09 (dd, J = 10,36, 2,53 Hz, 1 H) 7,44 (td, J = 8,65, 2,40 Hz, 1 H) 7,65 (t, J = 5,68 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,42 (dd, J = 9,09, 6,06 Hz, 1 H)	361
50		N-[4-cloro-3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]etanosulfonamida	2	(DMSO-d ₆) 1,22 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 6,72 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,40 (td, J = 8,72, 2,53 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,38 (dd, J = 8,84, 5,81 Hz, 1 H) 9,86 - 10,28 (m, 1 H)	395, 397

Ejemplo 51: N-[3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]metanosulfonamida Etapa 1: 2-metil-2,7-naftiridin-1-ona

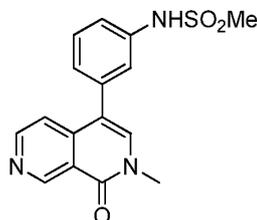
5 Se añadió hidruro sódico (2,9 g, 72,5 mmol, 60 % en aceite) en porciones a 2H-2,7-naftiridin-1-ona (3,5 g, 24,0 mmol) en DMF seca (50 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió MeI (17,0 g, 118,7 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (250 ml) y acetato de etilo (100 ml). El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) dieron el compuesto del título (0,5 g, 13,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,54 (1 H, s), 8,64-8,62 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 7,27-7,26 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 7,22-7,20 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 6,37-6,35 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 3,54 (3 H, s).

10 Etapa 2: 4-bromo-2-metil-2,7-naftiridin-1-ona



15 Se añadió bromo (1,1 g, 6,87 mmol) en ácido acético (10 ml) gota a gota a 2-metil-2,7-naftiridin-1-ona (1,1 g, 6,87 mmol) en ácido acético (60 ml) a 10-15 °C. Después de agitar a 15 °C durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 50:1 a 10:1) dio el compuesto del título (0,45 g, 27,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,61 (1 H, s), 8,86-8,85 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 7,62-7,60 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 7,56 (1 H, s), 3,63 (3 H, s).

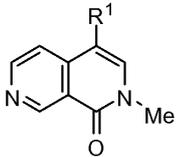
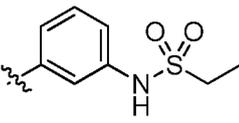
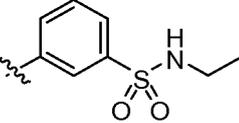
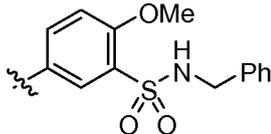
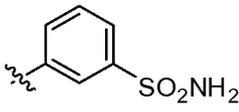
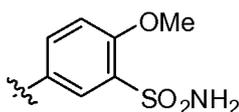
Etapa 3: N-[3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]metanosulfonamida



20 Una mezcla de 4-bromo-2-metil-2,7-naftiridin-1-ona (50 mg, 0,21 mmol), ácido [3-(metanosulfonamido)fenil]borónico (68 mg, 0,31 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15,3 mg, 0,021 mmol) y K₃PO₄ acuoso (1 M, 0,3 ml, 0,3 mmol) en dioxano (3 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 90 °C durante 40 min. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 100:1 a 1:1), seguida de CLAR preparativa dio el compuesto del título (48,1 mg, 69,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,56 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H). CLEM: 330,0 (M+H)⁺

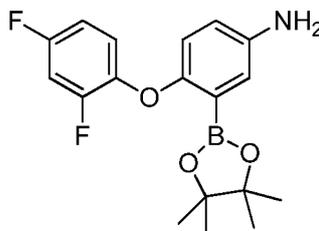
Los ejemplos 52-56 en la tabla 9 se prepararon a partir del compuesto del título del ejemplo 51, etapa 2, en una etapa usando el ácido/éster fenil borónico apropiado de una manera similar a la del ejemplo 51, etapa 3.

Tabla 9

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
				
52		N-[3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]etanosulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,71 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,29-7,26 (m, 3 H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,21 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,43 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)	344
53		N-etil-3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,72 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,67-7,62 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,48 (s, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,13-3,12 (m, 2 H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	344
54		N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,72 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,54 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,27-7,26 (s, 6 H), 7,19 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 4,20 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H)	436
55		3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,89-7,88 (m, 3 H), 7,73-7,69 (m, 2 H), 7,39-7,38 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,60 (s, 3 H)	316
56		2-metoxi-5-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,44 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,65-7,63 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H)	346

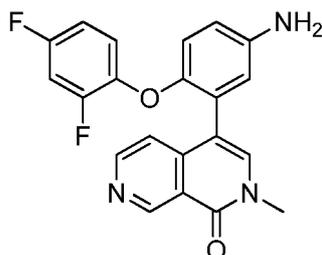
Ejemplo 57: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Etapas 1: 4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



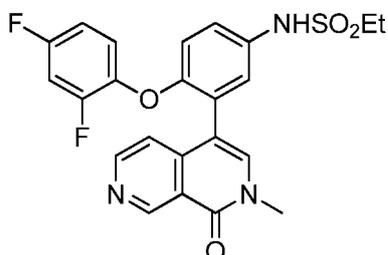
- 5 Una mezcla de 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)anilina (300 mg, 1 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (518 mg, 2 mmol), KOAc (300 mg, 3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (73,2 mg, 0,1 mmol) en dioxano (6 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 100 °C durante 2 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 5:1) dio el compuesto del título (200 mg, 56 %). CLEM: 348,0 (M+H)⁺

Etapas 2: 4-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-2,7-naftiridin-1-ona



5 Durante 5 min, se burbujeó N₂ a través de una mezcla de 4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (64,8 mg, 0,187 mmol), el compuesto del título del ejemplo 51, etapa 2 (30,0 mg, 0,124 mmol), K₂CO₃ (51,6 mg, 0,374 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (18,3 mg, 0,025 mmol) en dioxano (2,0 ml) y agua (0,2 ml) que después se sometió a calentamiento por microondas a 100 °C durante 1 h. La purificación por CCF preparativa (DCM:MeOH = 20: 1, R_f = 0,5) dio el compuesto del título (25,0 mg, 53 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM: 380,0 (M+H)⁺

Etapa 3: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

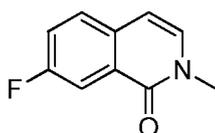


10 Se añadió cloruro de etanosulfonilo (25,4 mg, 0,198 mmol) a 4-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-2,7-naftiridin-1-ona (25,0 mg, 0,066 mmol) y TEA (20,0 mg, 0,198 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (8,5 mg, 27,4 %) en forma de una goma de color amarillo. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 9,54 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 - 7,33 (m, 2 H), 7,09 - 6,99 (m, 2 H), 6,96 - 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,91 - 6,85 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,15 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 472,1 (M+H)⁺

15

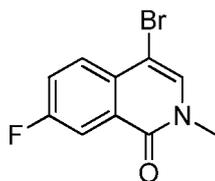
Ejemplo 58: N-[3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida

Etapa 1: 7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



20 En atmósfera de N₂, se añadió hidruro sódico (710 mg, 29,4 mmol) a 7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (4 g, 24,55 mmol) en DMF seca (40 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 20 min, se añadió CH₃I (5,2 g, 36,7 mmol). La mezcla se agitó a 26 °C durante 2 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y después del tratamiento de extracción con acetato de etilo, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1) dio el compuesto del título (2,2 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (dd, J₁ = 9,6 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 5,2 Hz, 1 H), 7,38-7,36 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H). CLEM: 178,1 [M+H]⁺ Etapa 2: 4-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona

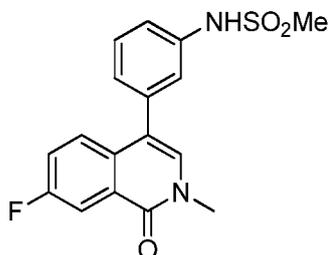
25



30 Se añadió bromo (3,8 g, 24 mmol) en ácido acético (6 ml) lentamente a una mezcla de 7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona (4 g, 22,4 mmol) en ácido acético (8 ml) a 0 °C. Después de agitar a 26 °C durante 2 h, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y el sólido se recogió por filtración. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 20:1) dio el compuesto del título (1,4 g, 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J₁ = 9,6 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1 H), 7,49-7,45 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 3,62 (3 H, s). CLEM:

255,9 [M+H]⁺

Etapa 3: N-[3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida



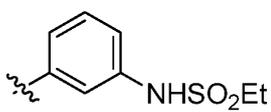
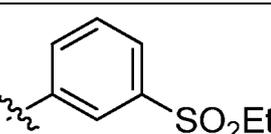
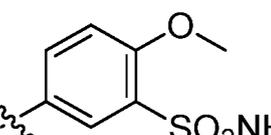
5 Se trató 4-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona con ácido [3-(metanosulfonamido)fenil]borónico de una manera similar a la del ejemplo 51, etapa 3. El aislamiento y la purificación, también de una manera similar, dieron el compuesto del título (18 mg, 26,5 %), un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 4,0 Hz 1 H), 7,50-7,45 (m, 1 H), 7,38-7,32 (m, 1 H), 7,31-7,27 (m, 2 H), 7,26-7,21 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,72 (s a, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H). CLEM: 347,0 (M+H)⁺.

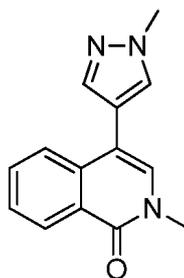
10 Los ejemplos 59-64 en la tabla 10 se prepararon a partir del compuesto del título del ejemplo 58, etapa 2, usando el ácido/éster fenil borónico apropiado de una manera similar a la del ejemplo 18, etapa 3.

Tabla 10

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
59		N-etil-3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	(CDCl ₃) 8,17 (dd, J ₁ = 9,6 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,93-7,92 (m, 2 H), 7,64-7,63 (s, 2 H), 7,46-7,45 (m, 1 H), 7,36-7,35 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 4,58 (s a, 1 H), 3,14-3,07 (m, 2 H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	361
60		N-bencil-5-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-metoxibenzenosulfonamida	(CDCl ₃) 8,20 (dd, J ₁ = 9,3 Hz, J ₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J ₁ = 8,5 Hz, J ₂ = 2,3 Hz, 1 H), 7,47-7,44 (m, 1 H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 5,34 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H)	453
61		3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	(CDCl ₃) 7,13 (dd, J ₁ = 9,6 Hz, J ₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,03-7,01 (m, 2 H), 6,84-6,82 (m, 2 H), 6,76-6,74 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,67-6,66 (m, 1 H), 6,58-6,56 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H)	333

(continuación)

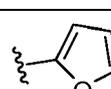
Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
62		N-[3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	(CDCl ₃) 8,17 (dd, J ₁ = 9,2 Hz, J ₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J ₁ = 8,8 Hz, J ₂ = 3,6 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,28-7,27 (m, 3 H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	361
63		4-(3-etilsulfonilfenil)-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	(CDCl ₃) 1,15 (t, J = 7,45 Hz, 3 H) 3,38 (c, J = 7,41 Hz, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 7,52 - 7,57 (m, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,78 - 7,87 (m, 2 H) 7,91 - 8,03 (m, 3 H)	346
64		5-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-metoxibencenosulfonamida	(DMSO-d ₆) 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,65-7,61 (m, 2 H), 7,51-7,48 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,18 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H)	363

Ejemplo 65: 2-metil-4-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

5 Durante 3 min, se burbujeó N₂ a través de una mezcla de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona (54 mg, 0,23 mmol), ácido (1-metilpirazol-4-il)borónico (31 mg, 0,25 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,375 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml), que se sometió después a calentamiento por microondas a 120 °C durante 1 h. El tratamiento de una manera similar a la del ejemplo 18, etapa 3 y dos cromatografías sobre gel de sílice sucesivas, eluyendo con EA al 15-80 % en hexano durante 6 min y continuando con EA isocrática al 80 %, seguido de una segunda cromatografía con EA al 15-100 % en hexano durante 6 min y continuando con EA isocrática al 100 % dieron el compuesto del título (28 mg, 0,12 mmol) en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 51 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,54 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,50 (s, 1 H) 7,55 (ddd, J = 8,02, 5,87, 2,27 Hz, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 7,83 Hz, 1 H). CLEM (M+H)⁺ 240.

15 **Los ejemplos 66-71** en la tabla 11 se prepararon a partir de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona de una manera similar a la del ejemplo 65 usando ácidos/ésteres borónicos disponibles en el mercado o compuestos de estaño disponibles en el mercado usando condiciones de acoplamiento de tipo Stille estándar.

Tabla 11

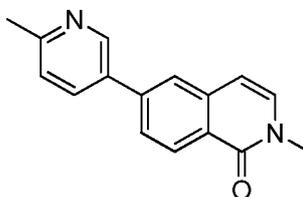
Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
66		4-(furan-2-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	(CLOROFORMO-d) 3,61 - 3,70 (m, 3 H) 6,50 - 6,57 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 2 H) 7,69 (ddd, J = 8,30, 7,03, 1,46 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J = 8,01, 0,98 Hz, 1 H)	226

(continuación)

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
67		2-metil-4-(1,3-oxazol-2-il)isoquinolin-1-ona	(CLOROFORMO-d) 3,72 (s, 3 H) 7,30 (s, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,79 (ddd, J = 8,40, 7,03, 1,37 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,52 (dd, J = 8,01, 0,98 Hz, 1 H) 8,93 (d, J=8,40 Hz, 1 H)	227
68		2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-1-ona	(CLOROFORMO-d) 3,61 - 3,71 (m, 3 H) 6,66 (s a, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,57 (t, J = 7,42 Hz, 1 H) 7,68 (t, J = 7,52 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,01 Hz, 1 H) 7,83 (s a, 1 H) 8,52 (d, J = 7,81 Hz, 1 H)	226
69		2-metil-4-(1-metilimidazol-2-il)isoquinolin-1-ona	(METANOL-d ₄) 3,55 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 7,10 (s a, 1 H) 7,17 (s a, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 7,71 (t, J = 7,61 Hz, 1 H) 8,41 (d, J = 8,20 Hz, 1 H)	240
70		2-metil-4-piridin-2-ilisoquinolin-1-ona	(METANOL-d ₄) 3,69 (s, 3 H) 7,48 (d, J = 5,86 Hz, 1 H) 7,58 (s a, 2 H) 7,65 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,71 (t, J = 7,22 Hz, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 1 H) 7,98 (t, J = 7,03 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 3,32 Hz, 1 H)	237
71		2-metil-4-pirimidin-2-ilisoquinolin-1-ona	(METANOL-d ₄) 3,73 (s, 3 H) 7,41 (t, J = 4,88 Hz, 1 H) 7,59 (t, J = 7,71 Hz, 1 H) 7,76 (t, J = 7,71 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,42 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 8,82 (d, J = 8,40 Hz, 1 H) 8,90 (d, J = 4,88 Hz, 2 H)	238

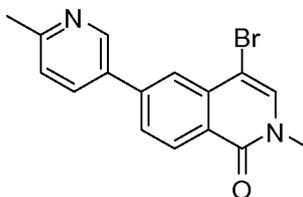
Ejemplo 72: N-[3-[2-metil-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]etanosulfonamida

Etapa 1: 2-metil-6-(6-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1-ona



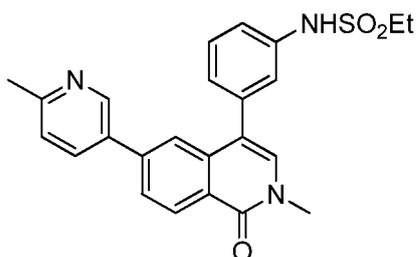
- 5 Una mezcla de 6-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (160 mg, 0,67 mmol), ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico (166 mg, 0,32 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (60 mg, 0,08 mmol) y NaHCO₃ acuoso saturado (0,6 ml) en dioxano (6,5 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 110 °C durante 1,5 h. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 2:3) dio el compuesto del título (160 mg, 95,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 251,2 (M+H)⁺

Etapa 2: 4-bromo-2-metil-6-(6-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1-ona



- 10 Se añadió bromo (97 mg, 0,61 mmol) en ácido acético (0,61 ml) gota a gota a 2-metil-6-(6-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1-ona (160 mg, 0,64 mmol) en ácido acético (6 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 min, se añadió agua (22 ml) y el pH se ajustó a 7-8 con NaOH 1 M. El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1 a 3:2) dieron el compuesto del título (135 mg, 64,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 329,0 (M+H)⁺
- 15

Etapa 3: N-[3-[2-metil-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]etanosulfonamida



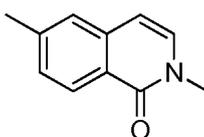
- Una mezcla de 4-bromo-2-metil-6-(6-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1-ona (135 mg, 0,41 mmol), ácido [3-(etilsulfonilamino)fenil]borónico (141 mg, 0,62 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,05 mmol) y K₃PO₄ acuoso 1 M (1,03 ml) en dioxano (6 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 100 °C durante 1 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 1:2) seguida de CLAR preparativa dieron el compuesto del título (25 mg, 14,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,15 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 434,1 (M+H)⁺.
- 10 **Los ejemplos 73-74** en la tabla 12 se prepararon a partir de 6-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona y ácido fenilborónico en tres etapas de una manera similar a la del ejemplo 72, etapas 1-3. Para el ejemplo 74, se substituyó el ácido [3-(metanosulfonamido)fenil]borónico por ácido [3-(etilsulfonilamino)fenil]borónico en la etapa 3.

Tabla 12

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
73	Etilo	N-[3-(2-metil-1-oxo-6-fenilisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	(DMSO-d ₆) 9,94 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50-7,45 (m, 3 H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,14 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).	419
74	Metilo	N-[3-(2-metil-1-oxo-6-fenilisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	(CLOROFORMO-d) 8,60 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,60-7,58 (m, 2 H), 7,49-7,36 (m, 5 H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H)	405

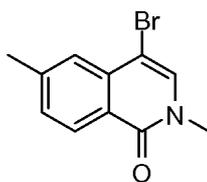
Ejemplo 75: N-[3-(2,6-dimetil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida

- 15 Etapa 1: 2,6-dimetilisoquinolin-1-ona



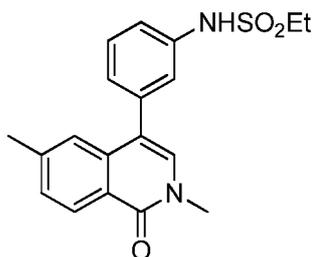
- Una mezcla de 6-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (200,0 mg, 0,84 mmol), ácido metilborónico (251,0 mg, 4,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (93,0 mg, 0,08 mmol), K₂CO₃ (232,0 mg, 1,68 mmol) y H₂O (2 gotas) en dioxano (10,0 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 120 °C durante 1 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) dio el compuesto del título (120,0 mg, 82,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: 174,3 (M+H)⁺.
- 20

Etapa 2: 4-bromo-2,6-dimetilisoquinolin-1-ona



- 5 Se trató 2,6-dimetilisoquinolin-1-ona (120,0 mg, 0,60 mmol) en ácido acético (4 ml) con Br₂ (96 mg, 0,6 mmol) en ácido acético (0,6 ml) a 0 °C de una manera similar a la del ejemplo 72, etapa 2. El aislamiento, también de una manera similar, dio el compuesto del título (145,0 mg, 82,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H). CLEM: 252,1 (M+H)⁺

Etapa 3: N-[3-(2,6-dimetil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]etanosulfonamida



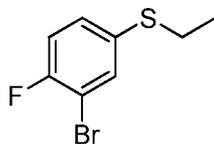
- 10 4-bromo-2,6-dimetilisoquinolin-1-ona (75,0 mg, 0,30 mmol), ácido [3-(etilsulfonilamino)fenil]borónico (82,0 mg, 0,36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol) y K₃PO₄ acuoso 1 M (0,75 ml) en dioxano (4 ml) se hicieron reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 72, etapa 3. El aislamiento, también de una manera similar, dieron el compuesto del título (60,0 mg, 48,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,29-7,27 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,21 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 357,0 (M+H)⁺
- 15 Los **ejemplos 76-78** en la tabla 13 se prepararon en tres etapas de una manera similar a la del ejemplo 75, etapas 1-3. Para los ejemplos 76 y 77, se sustituyó el ácido etilborónico por ácido metilborónico en la etapa 1. Para los ejemplos 77 y 78, se sustituyó el ácido [3-(metanosulfonamido)fenil]borónico por ácido [3-(etilsulfonilamino)fenil]borónico en la etapa 3.

Tabla 13

Ej. n.º	R ¹	R ²	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
76	Etilo	Etilo	N-[3-(6-etil-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]etanosulfonamida	(CDCl ₃) 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,29-7,25 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,67 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,39 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)	371
77	Etilo	Metilo	N-[3-(6-etil-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	(CDCl ₃) 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,32-7,26 (m, 5 H), 7,04 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,10 (s, 3 H), 2,70 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)	357
78	Metilo	Metilo	N-[3-(2,6-dimetil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	(DMSO-d ₆) 9,88 (s a, 1 H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49-7,45 (m, 2 H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H)	343

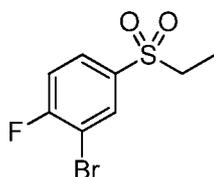
Ejemplo 79: 4-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

Etapa 1: 2-bromo-4-etilsulfanil-1-fluorobenceno



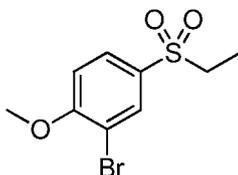
- 5 A una mezcla de 3-bromo-4-fluorobencenotiol (2,07 g, 10 mmol) y K_2CO_3 (4,14 g, 30 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió EtI (3,12 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se filtró y los componentes volátiles se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título (2,34 g) en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó sin purificación. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,54 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,26-7,25 (m, 1 H), 7,05 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 2,91 (c, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H).

Etapa 2: 2-bromo-4-etilsulfonil-1-fluorobenceno



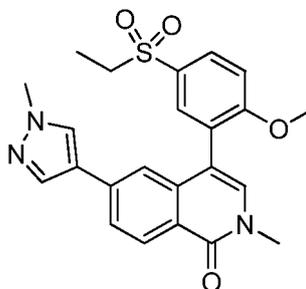
- 10 A 2-bromo-4-etilsulfanil-1-fluorobenceno (2,2 g, 9,36 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió m-CPBA (6,47 g, 37,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (100 ml) y el tratamiento de extracción con CH_2Cl_2 dio el compuesto del título (1,5 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,15 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,88-7,85 (m, 1 H), 7,32 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,14 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H).

Etapa 3: 2-bromo-4-etilsulfonil-1-metoxibenceno

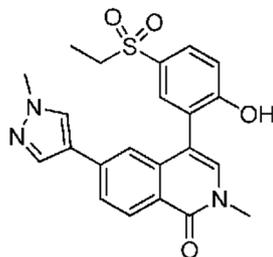


- 20 Una mezcla de 2-bromo-4-etilsulfonil-1-fluorobenceno (0,6 g, 2,25 mmol) y metóxido sódico (1,2 g, 22,2 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (30 ml) y el tratamiento de extracción con acetato de etilo seguido de cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 1:1) dieron el compuesto del título (0,5 g, 79,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,87-7,84 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,11 (c, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

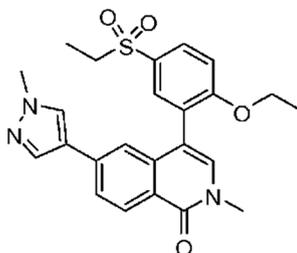
Etapa 4: 4-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



- 25 Durante 5 min se burbujeó N_2 en una mezcla de 2-bromo-4-etilsulfonil-1-metoxibenceno (300 mg, 1,07 mmol), el compuesto del título del ejemplo 46, etapa 2 (300 mg, 0,82 mmol), K_3PO_4 (435,6 mg, 2,05 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (120,2 mg, 0,16 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (0,8 ml), que después se sometió a calentamiento por microondas a 110 °C durante 30 min. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 a 20:1) dio el compuesto del título (200 mg, 55,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,03 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,18 (c, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). CLEM: 438,1 (M+H) $^+$

Ejemplo 80: 4-(5-etilsulfonil-2-hidroxifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

5 A -78 °C, una solución 4 M de BBr₃ (2,3 ml, 9,2 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió al compuesto del título del ejemplo 79 (200,0 mg, 0,458 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El tratamiento de extracción con CH₂Cl₂ y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) dieron el compuesto del título (70 mg, 36,1 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,87 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,25 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 424,0 (M+H)⁺

10 **Ejemplo 81:** 4-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

15 Una mezcla del compuesto del título del ejemplo 80 (25,0 mg, 0,059 mmol), yoduro de etilo (27,7 mg, 0,177 mmol) y K₂CO₃ (24,5 mg, 0,177 mmol) en acetona (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del tratamiento de extracción con CH₂Cl₂, la purificación por CCF preparativa (PE:EA = 2:1) dio el compuesto del título (15,8 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,61 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,3 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 452,1 (M+H)⁺

20 **Ejemplos 82-84** en la tabla 14, el compuesto del título del ejemplo 80 se O-alquiló con el haluro de alquilo apropiado de una manera similar a la del ejemplo 81. El ejemplo 85 en la tabla 14 se preparó en dos etapas mediante O-alquilación con N-(2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo de una manera similar a la del ejemplo 81, seguido de desprotección del grupo Boc de una manera similar a la del ejemplo 32.

Tabla 14

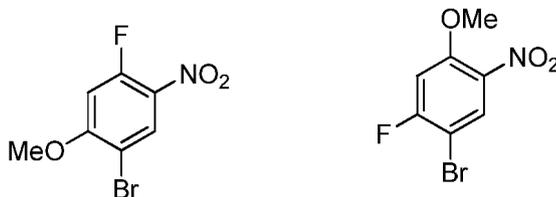
Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
82		4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	(CDCl ₃) 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,62 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,91-3,86 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 0,99-0,96 (m, 1 H), 0,38-0,35 (m, 2 H), 0,10-0,02 (m, 2 H).	478

(continuación)

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
83		4-(5-etilsulfonyl-2-propoxifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	(CDCl ₃) 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,62 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,91-3,86 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 0,99-0,96 (m, 1 H), 0,38-0,35 (m, 2 H), 0,10-0,02 (m, 2 H).	466
84		4-[5-etilsulfonyl-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	(CDCl ₃) 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,62 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,91-3,86 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 0,99-0,96 (m, 1 H), 0,38-0,35 (m, 2 H), 0,10-0,02 (m, 2 H).	468
85		4-[2-(2-amino-etoxi)-5-etilsulfonylfenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	(Metanol-d ₄) 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,76 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 1,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,46-4,32 (m, 2 H), 3,92 (s, = 7,2 Hz, 2 H), 3,25-3,17 (m, 1 H), 3,04-2,96 (m, 1 H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	

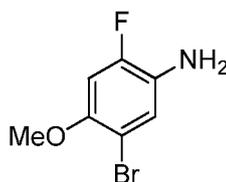
Ejemplo 86: N-[2-fluoro-4-metoxi-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]etanosulfonamida

Etapas 1: 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenceno y 1-bromo-2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno



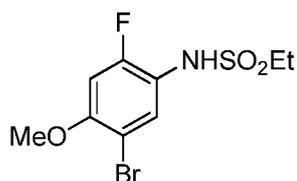
- 5 A 0 °C, se añadió metóxido sódico (344 mg, 6,3 mmol) en MeOH seco (7 ml) gota a gota a 1-bromo-2,4-difluoro-5-nitrobenceno (1 g, 4,2 mmol) en MeOH seco (18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y después se calentó a reflujo durante 8 h. Después del tratamiento de extracción, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 1:0 a 10:1) dio una mezcla de los dos compuestos del título (765 mg, 72,9 %) en una relación aproximada de 2:1 en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 249,9 (M+H)⁺

Etapas 2: 5-bromo-2-fluoro-4-metoxianilina



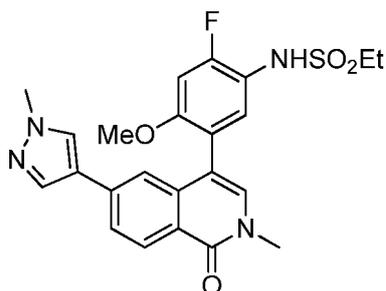
- 10 Se añadió cinc en polvo (0,95 g, 14,5 mmol) a la mezcla de los dos compuestos del título de la etapa 1 (725 mg, 2,9 mmol) en 2:1 de MeOH:NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, el tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 1:0 a 10:1) dio el compuesto del título (260 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo libre del regioisómero correspondiente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H). CLEM: 219,9 (M+H)⁺
- 15

Etapas 3: N-(5-bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)etanosulfonamida



- 5 A 0 °C, se añadió etansulfonilcloruro (1,4 g, 10,9 mmol) gota a gota a una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metoxianilina (3,5 g, 24,0 mmol) en piridina (1,3 g, 16,4 mmol) y CH₂Cl₂ seco (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 h, el tratamiento de extracción con CH₂Cl₂ y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:0 a 3:1) dio el compuesto del título (2,5 g, 73,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,10 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,40 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 334,0 (M+Na)⁺

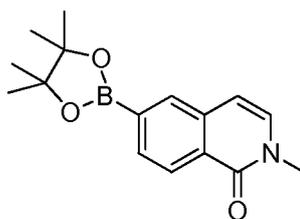
Etapas 4: N-[2-fluoro-4-metoxi-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]etanosulfonamida



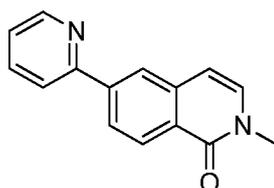
- 10 Una mezcla de N-(5-bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)etanosulfonamida (63 mg, 0,20 mmol), el compuesto del título del ejemplo 46, etapa 2 (75 mg, 0,21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0,03 mmol) y K₃PO₄ acuoso (1 M, 0,5 ml, 0,5 mmol) en dioxano (3 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 100 °C durante 1 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1 a 1:4) seguido de CLAR preparativa dio el compuesto del título (25 mg, 26,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 471,1 (M+H)⁺
- 15

Ejemplo 87: N-[3-(2-metil-1-oxo-6-piridin-2-iloisoquinolin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Etapas 1: 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona



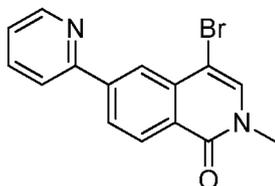
- 20 Durante 5 min se burbujeó N₂ a través de una mezcla de 6-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (0,5 g, 2,1 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,8 g, 3,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (153,6 mg, 0,21 mmol) y KOAc (0,51 g, 5,2 mmol) en dioxano (5 ml), que después se sometió a calentamiento por microondas a 110 °C durante 40 min. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 20:1 a 5:1) dio el compuesto del título (0,45 g, 75,0 %) en forma de una goma de color amarillo.
- 25 Etapas 2: 2-metil-6-piridin-2-iloisoquinolin-1-ona



Una mezcla de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (420 mg, 1,47 mmol), 2-bromopiridina (698 mg, 4,42 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (107 mg, 0,15 mmol) y NaHCO₃ acuoso saturado (3,5 ml) en DMSO (25 ml) se sometió a microondas a 150 °C durante 45 min. Después del tratamiento de extracción con acetato de etilo,

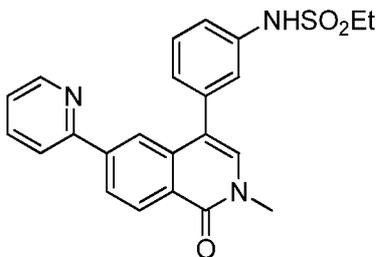
la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 3:2) dio el compuesto del título (160 mg, 46,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,85-7,82 (m, 2 H), 7,34-7,30 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,6 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H). CLEM: 237,2 (M+H)⁺

5 Etapa 3: 4-bromo-2-metil-6-piridin-2-ilisoquinolin-1-ona



10 A 0 °C, se añadió bromo (78 mg, 0,49 mmol) en ácido acético (0,3 ml) gota a gota a 2-metil-6-piridin-2-ilisoquinolin-1-ona (115 mg, 0,49 mmol) en ácido acético (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El tratamiento de extracción con CH₂Cl₂ y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1~1:1) dio el compuesto del título (73,0 mg, 47,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,79 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,85 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,36-7,34 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H). CLEM: 314,9 (M+H)⁺

Etapa 4: N-[3-(2-metil-1-oxo-6-piridin-2-ilisoquinolin-4-il)fenil]etanosulfonamida

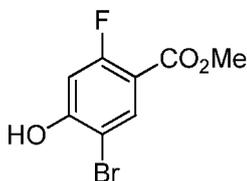


15 Durante 5 min, se burbujeó N₂ a través de una mezcla de 4-bromo-2-metil-6-piridin-2-ilisoquinolin-1-ona (48,1 mg, 0,153 mmol), ácido [3-(etilsulfonilamino)fenil]borónico (35,0 mg, 0,153 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22,3 mg, 0,03 mmol) y K₃PO₄ acuoso 1 M (0,38 ml, 0,38 mmol, 1 M) en dioxano (5 ml), que después se sometió a calentamiento por microondas a 80 °C durante 20 min. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 1:2), seguida por CLAR preparativa, dio el compuesto del título (2,5 mg, 3,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,15-8,22 (m, 1 H), 8,10 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 2 H), 7,65-7,62 (m, 1 H), 7,50-7,45 (m, 3 H), 7,38-7,30 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,16 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 420,1 (M+H)⁺

20

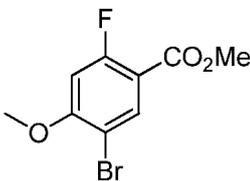
Ejemplo 88: 4-[4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

Etapa 1: 4-[4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



25 A 0-10 °C, se añadió Br₂ (24 g, 150 mmol) en ácido acético (100 ml) gota a gota a una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (25,5 g, 150 mmol) en ácido acético (600 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 100 %) dio el compuesto del título (32,0 g, 86,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H). CLEM: 249,1 (M+H)⁺ Etapa 2: 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzoato de 5-metilo

30



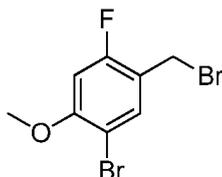
Se añadió yoduro de metilo (10,6 g, 74,9 mmol) gota a gota a 4-[4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona (6,0 g, 24,1 mmol) y K_2CO_3 (9,98 g, 72,3 mmol) en MeCN (120 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 60:1 a 40:1) dieron el compuesto del título (5,1 g, 80,4 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó más adelante sin purificación. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H). CLEM: 263,0 (M+H) $^+$

Etapa 3: (5-bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)metanol



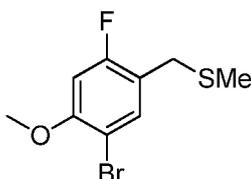
Se añadió DIBAL-H (45,6 ml, 1 M en tolueno) gota a gota a una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzoato de 5-metilo (5,0 g, 19,0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (300 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h y después se inactivó con MeOH y agua. La mezcla se filtró y la torta de filtro se aclaró con CH_2Cl_2 . El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (4,18 g, 94,4 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó más adelante sin purificación. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 5,25 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H).

Etapa 4: 1-bromo-5-(bromometil)-4-fluoro-2-metoxibenceno



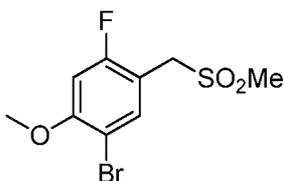
Se añadió PBr_3 (4,7 g, 17,4 mmol) gota a gota a una solución de (5-bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)metanol (4,1 g, 17,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se vertió en agua enfriada con hielo. El pH se ajustó a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. El tratamiento de extracción con CH_2Cl_2 dio el compuesto del título (4,9 g, 94,8 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó más adelante sin purificación. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H).

Etapa 5: 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfanilmetil)benzene



Se añadió tiometóxido (1,19 g, 17,0 mmol) a una solución de 1-bromo-5-(bromometil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (4,9 g, 16,4 mmol) en DMF anhidra (25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se vertió en agua (40 ml). El tratamiento de extracción con acetato de etilo dio el compuesto del título (4,3 g, 99,0 %) en forma de un aceite incoloro que se usó más adelante sin purificación. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,63 (s, 2 H), 2,04 (s, 3 H).

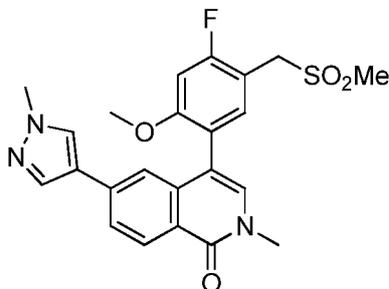
Etapa 6: 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)benzene



Se añadió oxona (20,9 g, 34,1 mmol) en H_2O (100 ml) gota a gota a una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfanilmetil)benzene (4,3 g, 16,2 mmol) en MeOH (100 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 3 h y después se vertió en agua. El tratamiento de extracción con acetato de etilo, lavando con Na₂SO₃ acuoso saturado (40 ml) y salmuera, dio un sólido que se trituroó con 1:10 de EA:MTBE para dar el compuesto del título (4,40 g, 93,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H). CLEM: 318,9 (M+Na)⁺

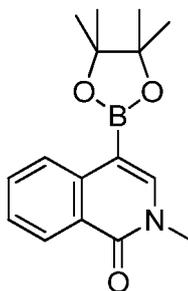
5 Etapa 7: 4-[4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



10 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)benceno (34,0 mg, 0,114 mmol), el compuesto del título del ejemplo 46, etapa 2 (50,0 mg, 0,137 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20,0 mg, 0,027 mmol) y K₃PO₄ acuoso 1 M (0,47 ml, 0,47 mmol) en dioxano (3,0 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 100 °C durante 40 min. La CLAR dio el compuesto del título (10,0 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H). CLEM: 456,1 (M+H)⁺.

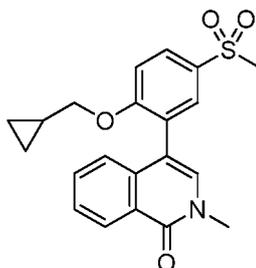
Ejemplo 89: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapa 1: 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona



15 Una suspensión de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,42 mmol), bis(pinacolato)diboro (214 mg, 0,84 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0,04 mmol) y acetato potásico (104 mg, 1,05 mmol) en dioxano (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 90 °C durante 135 minutos. Esta se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (8 ml). La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (8 ml) y salmuera (8 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal (EtOAc al 10-90 %/hexanos) para dar el compuesto del título (44 mg, 37 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J = 8,2 Hz, 0,9 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,65 (ddd, J = 8,2, 8,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3H), 1,38 (s, 12H). CLEM (M+H)⁺ 286.

Etapa 2: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



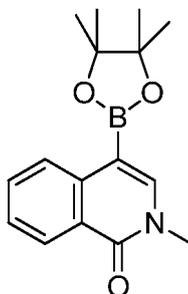
25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonilbenceno por 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por N-bencil-2-metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,09 (m, 2 H), 0,29 (m, 1H), 0,35 (m, 1H), 0,94 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H),

30

7,97 (dd, J = 8,8; 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H). CLEM (M+H)⁺ 384.

Como alternativa, se puede preparar 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona como se describe a continuación.

Etapa 1: 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona



5

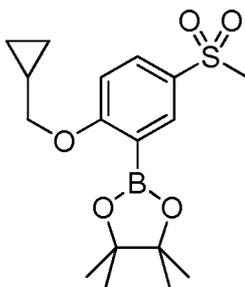
Una mezcla de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (8,0 g, 33,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,1 g, 67,2 mmol), KOAc (6,6 g, 67,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,1 g, 3,36 mmol) y X-Phos (1,6 g, 3,36 mmol) en dioxano anhidro (200 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 15:1) para dar el compuesto del título (6,0 g, 62 %) en forma de un sólido.

10 Etapa 2: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

El compuesto del título de la etapa 1 (5,0 g, 17,5 mmol), 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonylbenceno (6,4 g, 21 mmol), K₃PO₄ (9,3 g, 43,9 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,4 g, 1,75 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (100 ml/10 ml) se agitaron a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA:DCM = 1:4). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se volvió a cristalizar en DCM/MTBE (1:1,50 ml) para dar el compuesto del título (4,0 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,51 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 0,8 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 3,88 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 1,02-0,98 (m, 1 H), 0,44-0,38 (m, 2 H), 0,11-0,09 (m, 2 H). CLEM: 384,1 (M+H)⁺

20 **Ejemplo 90:** 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona

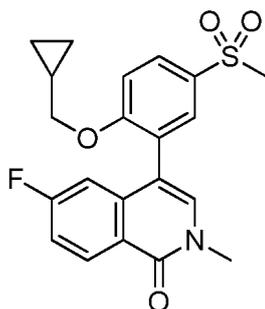
Etapa 1: 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 1, sustituyendo 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonylbenceno por 4-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,46 (m, 2 H), 0,60 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,35 (s, 12H), 3,02 (s, 3H), 3,97 (d, J = 6,0, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H). CLEM (M+H)⁺ 353.

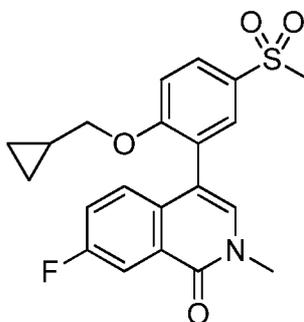
25

Etapa 2: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



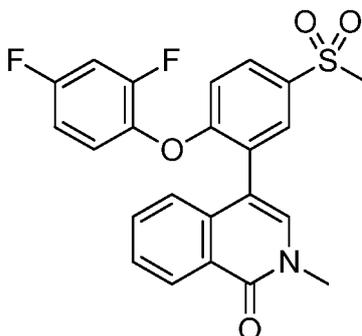
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo el compuesto del título del ejemplo 47, etapa 2 por 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona y 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por N-bencil-2-metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,12 (m, 2 H), 0,32 (m, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,99 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 10,5; 2,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,74; 2,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,9; 6,1 Hz, 1H). CLEM (M+H)⁺ 402.

Ejemplo 91: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



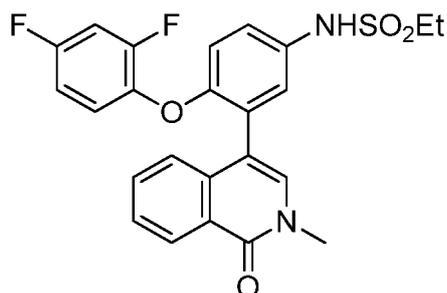
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo el compuesto del título del ejemplo 58, etapa 2 por 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona y 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por N-bencil-2-metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,10 (m, 2 H), 0,30 (m, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,94 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 9; 5,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H). CLEM (M+H)⁺ 402.

Ejemplo 92: 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonylfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



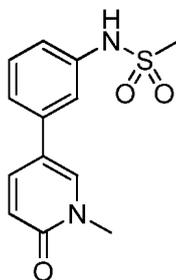
20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo 1-(2-bromo-4-metilsulfonylfenoxi)-2,4-difluorobenceno por 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por N-bencil-2-metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3,27 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,54 (t, J = 7,5, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1, 1H). CLEM (M+H)⁺ 442.

Ejemplo 93: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]etanosulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida por 4-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por N-bencil-2-metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,13 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 6,95 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,65 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H). CLEM (M+H)⁺ 471.

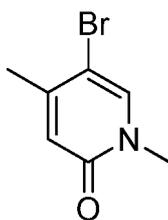
Ejemplo 94: N-[3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida



Una mezcla de 5-bromo-1-metilpiridin-2-ona (100 mg, 0,532 mmol), ácido [3-(metanosulfonamido)fenil]borónico (171,1 mg, 0,798 mmol), KOAc (130,0 mg, 1,326 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (38,9 mg, 0,05 mmol) en dioxano/H₂O (2 ml/0,5 ml) se agitó a 90 °C durante 20 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1) para dar el compuesto del título (30,0 mg, 20 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,65-7,60 (dd, J₁ = 7,6 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,86 (s a, 1 H), 6,67 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 279.

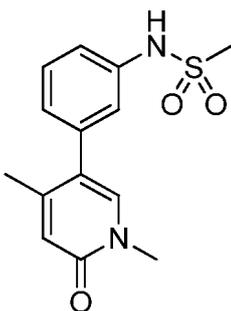
Ejemplo 95: N-[3-(1,4-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida

Etapla 1: 5-bromo-1,4-dimetilpiridin-2-ona



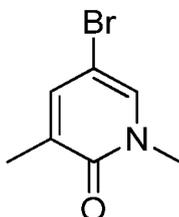
A una solución de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ol (1,12 g, 6,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió NaH (288,0 mg, 12,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, se añadió yoduro de metilo (1,7 g, 12,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió NH₄Cl saturado (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (1,0 g, 83,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,44 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 202.

Etapla 2: N-[3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida

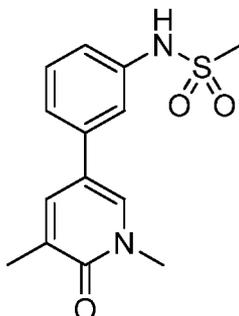


Se trató 5-bromo-1,4-dimetilpiridin-2-ona con ácido [3-(metanosulfonamido)fenil]borónico de una manera similar a la del ejemplo 94 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H). CLEM (M+H) $^+$ 293.

Ejemplo 96: N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida Etapa 1: 5-bromo-1,3-dimetilpiridin-2-ona

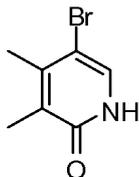


El compuesto del título de la etapa 1 se preparó de una manera similar a la del ejemplo 95, etapa 1, usando 5-bromo-3-metilpiridin-2-ol en lugar de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ol para dar 5-bromo-1,3-dimetilpiridin-2-ona. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H). CLEM (M+H) $^+$ 202. Etapa 2: N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida



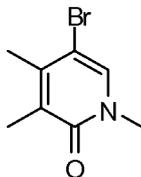
Se trató 5-bromo-1,3-dimetilpiridin-2-ona con ácido [3-(metanosulfonamido)fenil]borónico de una manera similar a la del ejemplo 94 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9,74 (s, 1 H), 7,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H). CLEM (M+H) $^+$ 293.

Ejemplo 97: N-[3-(1,4,5-trimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida Etapa 1: 5-bromo-3,4-dimetil-1H-piridin-2-ona



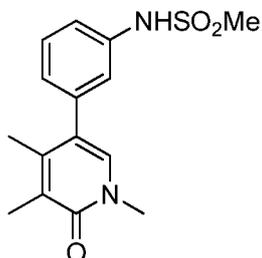
A una mezcla de 5-bromo-3,4-dimetilpiridin-2-amina (0,6 g, 3,0 mmol), H_2SO_4 (98 %, 1,62 ml) y H_2O (18 ml) se le añadió una solución de NaNO_2 (243,6 mg, 4,2 mmol) en H_2O (1,6 ml) gota a gota a 0 °C. Después, esta se agitó a 31 °C durante 30 minutos y se filtró. El sólido resultante se lava con agua para proporcionar el compuesto del título (375,0 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,48 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H). CLEM (M+H) $^+$ 202.

Etapa 2: 5-bromo-1,3,4-trimetilpiridin-2-ona



5 A una solución de 5-bromo-3,4-dimetil-1H-piridin-2-ona (402,0 mg, 2,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió NaH (96,0 mg, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (568,0 mg, 4,0 mmol) y la reacción se agitó a 32 °C durante 3 h. Después, se añadió NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (350,0 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,38 (s, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 216.

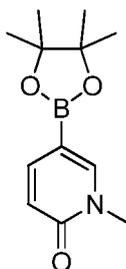
10 Etapa 3: N-[3-(1,4,5-trimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida



15 Se trató 5-bromo-1,3,4-trimetilpiridin-2-ona con ácido [3-(metanosulfonamido)fenil]borónico, de una manera similar a la del ejemplo 94, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,42 (s, 1 H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 307.

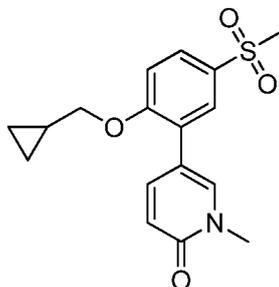
Ejemplo 98: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona

Etapa 1: 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona



20 Una solución de 5-bromo-1-metilpiridin-2-ona (200,0 mg, 1,06 mmol), bis(pinacolato)diboro (410,0 mg, 1,61 mmol), acetato potásico (270 mg, 2,67 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (80 mg, 0,11 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h con calentamiento por microondas. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto (59,0 mg, 23,6 %). CLEM (M+H)⁺ 236.

Etapa 2: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona

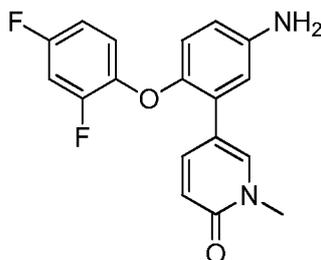


25

Se trató 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona con 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonilbenceno de una manera similar a la del ejemplo 94 para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,86 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,68-765 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 1,28-1,25 (m, 1 H), 0,69-0,65 (m, 2 H), 0,34-0,38 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ 334.

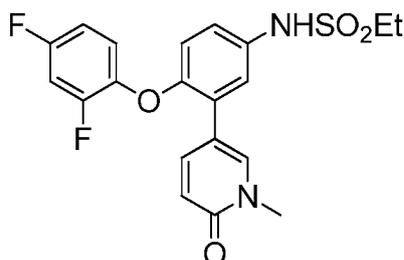
Ejemplo 99: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida

Etapa 1: 5-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metilpiridin-2-ona



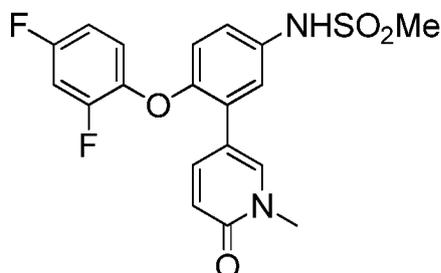
Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 en el ejemplo 57 (100 mg, 0,289 mmol), 5-bromo-1-metilpiridin-2-ona (45,27 mg, 0,240 mmol), K₃PO₄ (127,6 mg, 0,60 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,027 mmol) en dioxano/H₂O (4/0,5 ml) se agitó a 100 °C durante 40 min con calentamiento por microondas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA =1:2) para dar el compuesto del título (60 mg, 76 %). CLEM (M+H)⁺ 328.

Etapa 2: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida



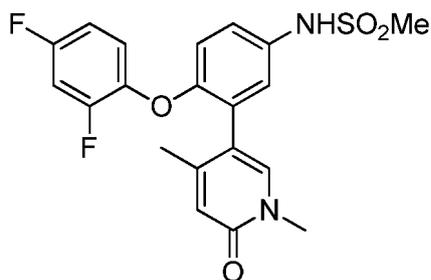
A una solución de 5-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metilpiridin-2-ona (30 mg, 0,09 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TEA (27,3 mg, 0,27 mmol) y EtSO₂Cl (35,39 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. Se añadió agua (4 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (4 ml x 3). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (10 mg, 26 %) en forma de una goma de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,68-7,66 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,13-7,10 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,00-6,92 (m, 2 H), 6,84-6,86 (m, 1 H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,14 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 421.

Ejemplo 100: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida



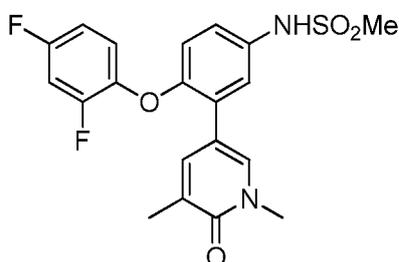
La preparación se realizó de una manera similar a la del ejemplo 99, sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo en la etapa 2 para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,64-7,62 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,13-7,12 (m, 1 H), 6,69-6,95 (m, 2 H), 6,79 (m, 1 H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 407.

Ejemplo 101: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,4-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida



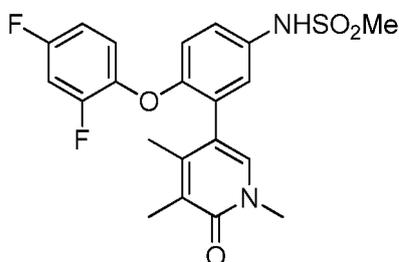
5 La preparación se realizó de una manera similar a la del ejemplo 100, sustituyendo 5-bromo-1,4-dimetilpiridin-2-ona por 5-bromo-1-metilpiridin-2-ona en la etapa 1 para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,21-7,16 (m, 4 H), 6,95-6,93 (m, 2 H), 6,86-6,80 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 421.

Ejemplo 102: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida



10 La preparación se realizó de una manera similar a la del ejemplo 100, sustituyendo 5-bromo-1,3-dimetilpiridin-2-ona por 5-bromo-1-metilpiridin-2-ona para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,53 (s, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 6,99-6,90 (m, 2 H), 6,87-6,80 (m, 1 H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 421.

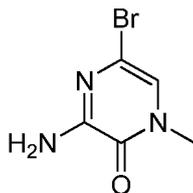
Ejemplo 103: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,4,5-trimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida



15 La preparación se realizó de una manera similar a la del ejemplo 100, sustituyendo 5-bromo-1,3,4-trimetilpiridin-2-ona por 5-bromo-1-metilpiridin-2-ona para dar el compuesto del título. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 7,65 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,05-7,01 (m, 2 H), 6,94-6,91 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H). CLEM (M+18H)⁺ 453.

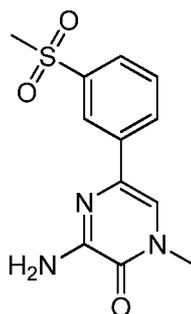
Ejemplo 104: 3-amino-1-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)pirazin-2-ona

Etapa 1: 3-amino-5-bromo-1-metilpirazin-2-ona



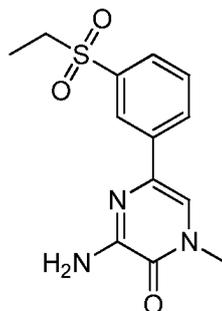
20 Una solución de 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2-ona (500,0 mg, 2,46 mmol), NH₃H₂O (5,0 ml) en dioxano (30,0 ml) se calentó a 105 °C durante 20 h. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró para dar el compuesto del título (300,0 mg, 79,0 %) que se usó más adelante sin purificación. CLEM (M+H)⁺ 204.

Etapa 2: 3-amino-1-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)pirazin-2-ona



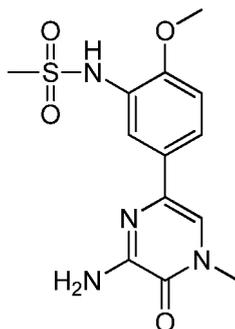
- 5 Una solución de 3-amino-5-bromo-1-metilpirazin-2-ona (81,0 mg, 0,4 mmol), ácido (3-metilsulfonylfenil)borónico (120,0 mg, 0,6 mmol), Cs_2CO_3 (391,0 mg, 1,2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20,0 mg, 0,017 mmol) en dioxano (20,0 ml) y agua (2,0 ml) se agitó a 95 °C durante 12 h en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 3:2) para dar el compuesto del título (20,0 mg, 18 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8,35 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,66 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,93 (s a, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H). CLEM (M+H) $^+$ 280.

Ejemplo 105: 3-amino-5-(3-etilsulfonylfenil)-1-metilpirazin-2-ona



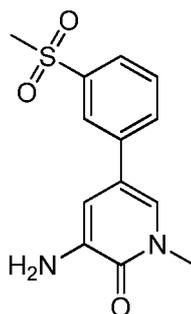
- 10 La preparación se realizó de una manera similar a la del ejemplo 104, etapa 2, sustituyendo ácido (3-etilsulfonylfenil)borónico por ácido (3-metilsulfonylfenil)borónico para dar el compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8,30 (t, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,65 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,90 (s a, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,29 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). CLEM (M+H) $^+$ 294.

Ejemplo 106: N-[5-(6-amino-4-metil-5-oxopirazin-2-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida



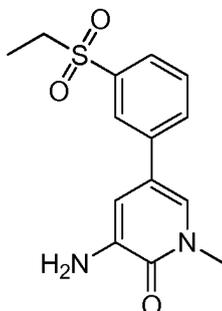
- 15 La preparación se realizó de una manera similar a la del ejemplo 104, etapa 2, sustituyendo ácido [3-(metanosulfonamido)-4-metoxifenil]borónico por ácido (3-metilsulfonylfenil)borónico para dar el compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8,91 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,61 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,88-6,64 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H). CLEM (M+H) $^+$ 325.

- 20 **Ejemplo 107:** 3-amino-1-metil-5-(3-metilsulfonylfenil)piridin-2-ona



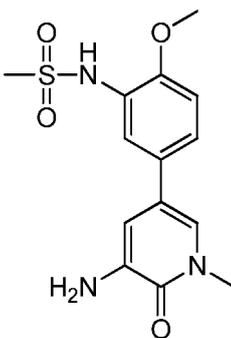
La preparación se realizó de una manera similar a la del ejemplo 104, etapa 2, sustituyendo 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2-ona por 3-amino-5-bromo-1-metilpirazin-2-ona para dar el compuesto del título. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 8,06 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,89-7,85 (m, 2 H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 279.

Ejemplo 108: 3-amino-5-(3-etilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona



La preparación se realizó de una manera similar a la del ejemplo 105, sustituyendo 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2-ona por 3-amino-5-bromo-1-metilpirazin-2-ona para dar el compuesto del título. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 8,01 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,88-7,83 (m, 2 H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,26 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 293.

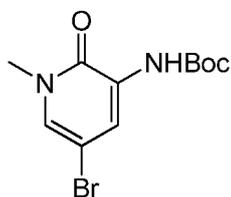
Ejemplo 109: N-[5-(5-amino-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida



La preparación se realizó de una manera similar a la del ejemplo 106, sustituyendo 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2-ona por 3-amino-5-bromo-1-metilpirazin-2-ona para dar el compuesto del título. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 324.

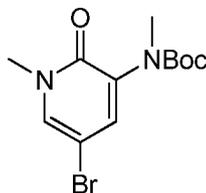
Ejemplo 110: N-[2-metoxi-5-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida

Etapa 1: N-(5-bromo-1-metil-2-oxopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



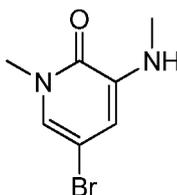
5 A una solución de 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2-ona (404,0 mg, 2,0 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió (Boc)₂O (654,0 mg, 3,0 mmol), Et₃N (606,0 mg, 6,0 mmol) gota a gota y DMAP (123,0 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 30 °C, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml), se extrajo con EA (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1) dio el compuesto del título impuro (400,0 mg) en forma de un sólido de color verde, que se usó en la etapa siguiente. CLEM (M-55)⁺ 247.

Etapa 2: N-(5-bromo-1-metil-2-oxopiridin-3-il)-N-metilcarbamato de *tert*-butilo



10 A una solución de N-(5-bromo-1-metil-2-oxopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (150,0 mg, impuro) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (60,0 mg, 1,5 mol, 60 % en aceite) en porciones a 0 °C. Se agitó durante 30 min. Después se añadió CH₃I (231,0 mg, 1,5 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 30 °C. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado (15 ml), se extrajo con EA (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (120,0 mg, en bruto) en forma de un sólido de color verde, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

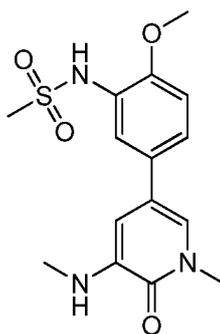
Etapa 3: 5-bromo-1-metil-3-(metilamino)piridin-2-ona



15 A una solución de N-(5-bromo-1-metil-2-oxopiridin-3-il)-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (94,8 mg, en bruto) en DCM (10 ml) se le añadió HCl/dioxano (1 ml, 4 M) gota a gota con agitación a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y la torta de filtro se recogió. El filtrado se ajustó a pH = 9 con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color verde que se combinó con la torta de filtro para dar el compuesto del título (43,2 mg). RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz): δ 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,18 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 217.

20

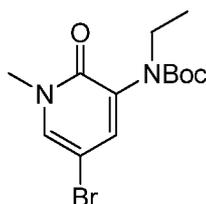
Etapa 4: N-[2-metoxi-5-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida



25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 106, sustituyendo el compuesto del título de la etapa 3 por 3-amino-5-bromo-1-metilpirazin-2-ona. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz): δ 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J₁ = 8,8, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,13-7,08 (m, 2 H), 6,52 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 338.

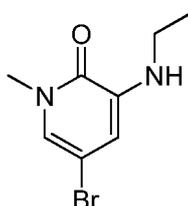
Ejemplo 111: N-[5-[5-(etilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida

Etapa 1: N-(5-bromo-1-metil-2-oxopiridin-3-il)-N-etilcarbamato de *tert*-butilo



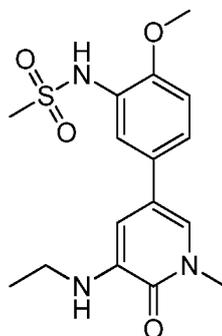
- 5 A una solución del compuesto del título del ejemplo 110, etapa 1 (150,0 mg, en bruto) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (60,0 mg, 1,5 mmol, 60 % en aceite) en porciones a 0 °C y se agitó durante 30 min. Después se añadió yodoetano (234,0 mg, 1,5 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 30 °C. Después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (120,0 mg, en bruto) en forma de un sólido de color verde claro que se usó más adelante sin purificación.

Etapa 2: 5-bromo-3-(etilamino)-1-metilpiridin-2-ona



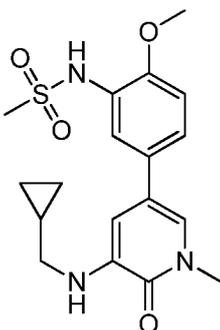
- 10 A una solución de N-(5-bromo-1-metil-2-oxopiridin-3-il)-N-etilcarbamato de *terc*-butilo (99,0 mg, en bruto) en DCM (10 ml) se le añadió HCl/dioxano (1 ml, 4 M) gota a gota con agitación a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 30 °C. Después, la mezcla se filtró y la torta de filtro se recogió. El filtrado se ajustó a pH = 9 con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con EA (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color verde que se combina con la torta de filtro para dar el compuesto del título (46,0 mg) que se usó más adelante sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz): δ 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,09 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 231.

Etapa 3: N-[5-[5-(etilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida



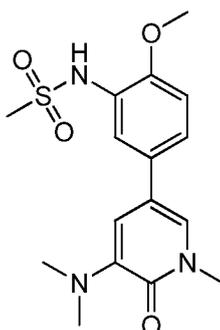
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 106, sustituyendo el compuesto del título de la etapa 2 por 3-amino-5-bromo-1-metilpirazin-2-ona. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,82-6,80 (m, 1 H), 6,39 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 3,19 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 352.

Ejemplo 112: N-[5-[5-(ciclopropilmetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida



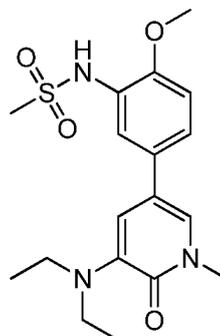
5 A una solución del compuesto del ejemplo 109 (64,6 mg, 0,2 mmol) en MeOH (3 ml) y AcOH (0,3 ml) se le añadió ciclopropanocarbaldehído (14,0 mg, 0,2 mmol) gota a gota con agitación a 30 °C. Se añadió NaBH₃CN (24,5 mg, 0,4 mol) en porciones a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 30 °C. Esta se inactivó después con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (10,0 mg, 13,2 %) en forma de un sólido de color verde claro. RMN ¹H (metanol-d₄ 400 MHz): δ 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,16-7,07 (m, 2 H), 6,61 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,05 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 1,21-1,14 (m, 1 H), 0,64-0,56 (m, 2 H), 0,35-0,28 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ 378.

10 **Ejemplo 113:** N-[5-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida



15 A una solución del compuesto del ejemplo 109 (64,6 mg, 0,2 mmol) en MeOH (3 ml) y AcOH (0,3 ml) se le añadió HCHO (30,0 mg, 1,0 mmol) gota a gota con agitación a 30 °C. Se añadió NaBH₃CN (61 mg, 1,0 mol) en porciones a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 30 °C. Esta se inactivó después con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 2:3) para dar el compuesto del título (30 mg, 43 %) en forma de un sólido de color verde claro. RMN ¹H (metanol-d₄ 400 MHz): δ 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J₁ = 2,4, J₂ = 8,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,86 (s, 6 H). CLEM (M+H)⁺ 352.

20 **Ejemplo 114:** N-[5-[5-(diethylamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida

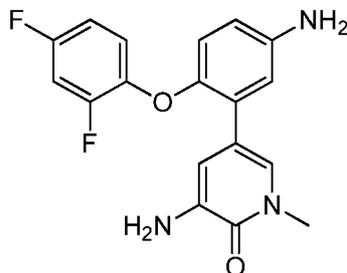


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 113, sustituyendo acetaldehído por formaldehído. RMN ¹H (metanol-d₄ 400 MHz): δ 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂=2,4 Hz, 1 H), 7,17-7,11 (m, 1 H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,34 (m, 4H), 2,97 (s,

3 H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 6 H). CLEM (M+H)⁺ 380.

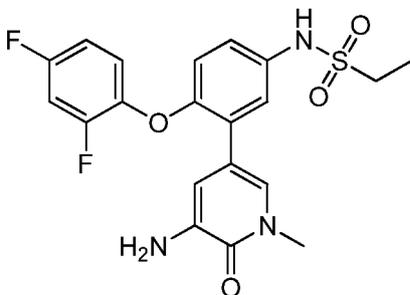
Ejemplo 115: N-[3-(5-amino-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida

Etapa 1: 3-amino-5-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metilpiridin-2-ona



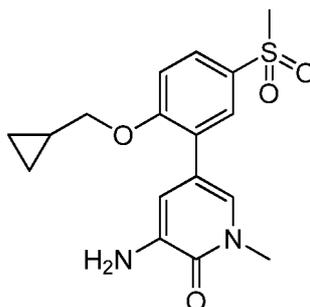
- 5 El compuesto del título de la etapa 1 se preparó de una manera similar a la del ejemplo 107, sustituyendo el compuesto del título del ejemplo 57, etapa 1 por ácido (3-metilsulfonylfenil)borónico. CLEM (M+H)⁺ 344.

Etapa 2: N-[3-(5-amino-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



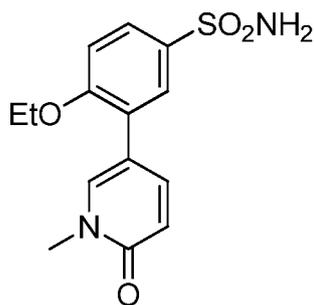
- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 99, etapa 2. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,78 (s, 1 H), 7,45-7,39 (m, 1 H), 7,23-7,22 (m, 2 H), 7,14 (dd, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,10-7,02 (m, 2 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,09 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 436.

Ejemplo 116: 3-amino-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-1-metilpiridin-2-ona



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 107, sustituyendo el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1 por ácido (3-metilsulfonylfenil)borónico. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,84-7,81 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,31-1,27 (m, 1 H), 0,68 (c, J = 5,6 Hz, 2 H), 0,37 (c, J = 5,2 Hz, 2 H). CLEM (M+H)⁺ 349.

Ejemplo 117: 4-toxi-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida

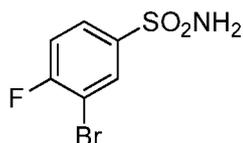


Una mezcla del compuesto del título del ejemplo 98, etapa 1 (40 mg, 0,17 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 8 %) y 3-bromo-4-etoxibencen-1-sulfonamida (48 mg, 0,17 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (880 µl) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (220 µl). La mezcla se calentó a 95 °C usando irradiación por microondas (normal) durante 60 min.

5 La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de celite, el lecho se lavó con más 1,4-dioxano (1 ml) y el filtrado combinado se purificó por CLAR prep. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título (14 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 1,33 (t, J = 6,9, 3 H), 3,49 (s, 3H), 4,15 (c, J = 6,9, 2H), 6,45 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,20-7,23 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 2,6, 9,4 Hz, 1 H), 7,72-7,74 (m, 2 H), 7,89 (d, J = 2,6 Hz, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 309.

10 **Ejemplo 118:** 4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)benzenosulfonamida

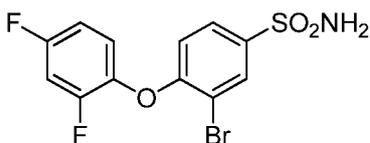
Etapla 1: 3-bromo-4-fluorobencenosulfonamida



Una solución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobencenosulfonilo (1 g, 3,3 mmol, 90 % puro) en agitación a 0 °C en THF (15 ml) y DCM (5 ml) se trató con hidróxido de amonio acuoso (28 %) mediante la adición gota a gota durante 15 min.

15 Después de agitar a 0 °C durante 210 min, la mezcla se acidificó (pH = 1) mediante la adición de HCl 1 N (ac.). Después de que la mezcla se concentrara al vacío a casi sequedad, esta se trató con agua (50 ml), se sometió a ultrasonidos durante 3 min y se filtró. Después de que la torta de filtro se lavara secuencialmente con agua (50 ml) y hexanos (100 ml), esta se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (503 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó más adelante sin purificación. CLEM (M-H)⁻ = 253.

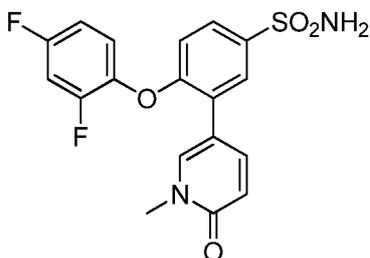
20 Etapla 2: 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)benzenosulfonamida



Una solución de 3-bromo-4-fluorobencenosulfonamida (400 mg, 1,6 mmol) y 2,4-difluorofenol (228 mg, 1,76 mmol) en DMSO (16 ml) se trató con carbonato de cesio (1 g, 3,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 20 min mediante irradiación por microondas (normal). La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color castaño. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 g ISCO, EtOAc al 30 % en hexanos 30 ml/min) para dar el compuesto del título (340 mg, 58 %) en forma de un sólido de color castaño CLEM (M-H)⁻ = 362.

25

Etapla 3: 4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)benzenosulfonamida

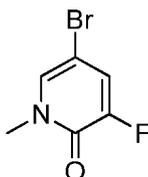


30

3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)benzenosulfonamida (1 eq., 62 mg), el compuesto del título del ejemplo 98, etapa 1 (40 mg, 0,17 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 8 %) en 1,4-dioxano (880 µl) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (220 µl) se hicieron reaccionar a 105 °C durante 30 min, de una manera similar a la del ejemplo 117. El tratamiento y la CLAR preparativa, también de una manera similar, dieron el compuesto del título (12 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 3,51 (s, 3 H), 6,49 (d, J = 9,4, 1H), 4,15 (c, J = 6,9, 2H), 6,45 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,20-7,23 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 2,6, 9,4 Hz, 1 H), 7,72-7,74 (m, 2 H), 7,89 (d, J = 2,6 Hz, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 393.

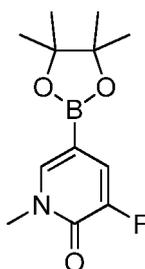
Ejemplo 119: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona

Etapa 1: 5-bromo-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona



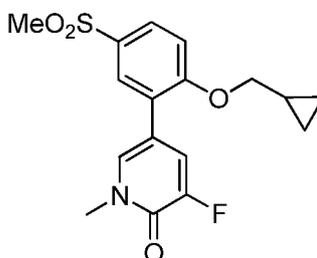
Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-ol (1 g, 5,2 mmol), yodometano (356 mg, 5,7 mmol) y K₂CO₃ (1,4 g, 10,4 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se trató con agua (70 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó más adelante sin purificación. CLEM (M+H)⁺ = 207.

Etapa 2: 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona

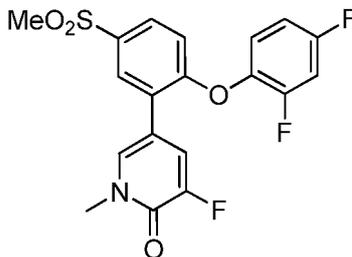


Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona (1 g, 4,9 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,5 g, 9,8 mmol), KOAc (1,2 g, 12,3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (286 mg, 8 %) se suspendió en 1,4-dioxano (15 ml). Después de purgar el recipiente de reacción con nitrógeno durante 5 min, el recipiente tapado se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se trató con agua (70 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 g ISCO, gradiente EtOAc al 05-75 % en hexanos) para dar el compuesto del título (682 mg, 55 %) en forma de un sólido de color pardo rojizo.

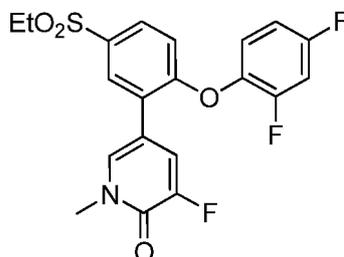
Etapa 3: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona



3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (40 mg, 0,16 mmol), 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metanosulfonilbenzeno (49 mg, 0,16 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 10 %) en 1,4-dioxano (880 µl) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (220 µl) se hicieron reaccionar, se trataron y se purificaron de una manera similar a la del ejemplo 117. Se obtuvo el compuesto del título (22 mg, 46 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,31 - 0,42 (m, 2 H) 0,53 - 0,63 (m, 2 H) 1,17 - 1,34 (m, 1 H) 3,20 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 3,95 - 4,06 (m, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,88 - 7,93 (m, 1 H) CLEM (M+H)⁺ = 351.

Ejemplo 120: 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona

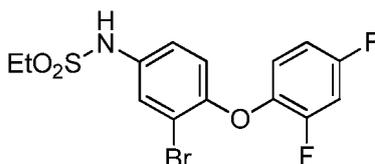
5 El compuesto del título del ejemplo 119, etapa 2 (40 mg, 0,16 mmol), 1-(2-bromo-4-metilsulfonilfenoxi)-2,4-difluorobenceno (58 mg, 0,16 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 10 %) en 1,4-dioxano (880 µl) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (220 µl) se hicieron reaccionar, se trataron y se purificaron de una manera similar a la del ejemplo 117. Se obtuvo el compuesto del título (26 mg, 46 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3 H) 3,60 (s, 3 H) 6,91 - 6,99 (m, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 1 H) 7,49 - 7,62 (m, 2 H) 7,76 - 7,86 (m, 2 H) 8,00 (m, 2 H) CLEM (M+H)⁺ = 410.

Ejemplo 121: 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona

10 El compuesto del título del ejemplo 119, etapa 2 (40 mg, 0,16 mmol), 1-(2-bromo-4-etilsulfonilfenoxi)-2,4-difluorobenceno (60 mg, 0,16 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 10 %) en 1,4-dioxano (880 µl) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (220 µl) se hicieron reaccionar, se trataron y se purificaron de una manera similar a la del ejemplo 117. Se obtuvo el compuesto del título (18 mg, 27 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 3,34 (c, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,92 - 7,96 (m, 1 H) 7,97 - 8,01 (m, 1 H) CLEM (M+H)⁺ = 424.

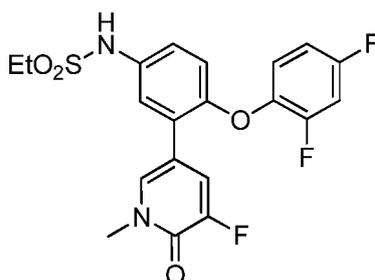
Ejemplo 122: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida

Etapa 1: N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



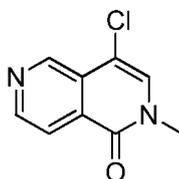
20 Se añadió cloruro de etilsulfonilo (177 mg, 1,4 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)anilina (328 mg, 1,1 mmol) y piridina (178 µl, 2,2 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se dejara calentar a ta y en agitación durante una noche, esta se trató con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (430 mg, 99 %) en forma de un sólido de color castaño que se usó más adelante sin purificación. CLEM (M-H)⁻ = 391.

Etapa 2: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida

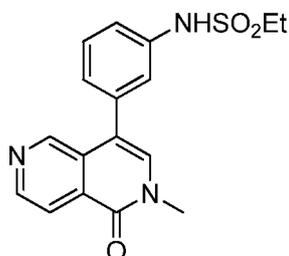


- 5 N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)fenil]jetanosulfonamida (77 mg, 0,2 mmol), el compuesto del título del ejemplo 119, etapa 2 (50 mg, 0,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 10 %) en 1,4-dioxano (1 ml) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (333 µl) se hicieron reaccionar, se trataron y se purificaron de una manera similar a la del ejemplo 117. Se obtuvo el compuesto del título (31 mg, 27 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (t, J = 7,3, 3 H) 3,11 (c, J = 7,3 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,02 - 7,12 (m, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 7,26 (d, J = 2,8 Hz, 1 H) 7,35 - 7,52 (m, 1 H) 7,60 (m, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 9,48 - 9,96 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 439.

Ejemplo 123: N-[3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida Etapa 1: 4-cloro-2-metil-2,6-naftiridin-1-ona

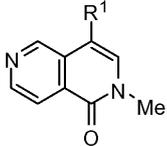
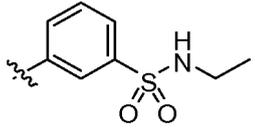
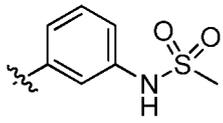
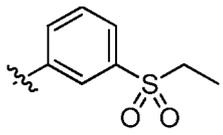


- 10 Se añadió N-clorosuccinimida (0,8 g, 6,2 mmol) en porciones a una solución de 2-metil-2,6-naftiridin-1-ona (1,0 g, 6,2 mmol) en acetonitrilo (25 ml) que después se calentó a 65 °C durante 18 h. El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1-1:1) dieron el compuesto del título de la etapa 1 (0,6 g, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,29 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 3,63 (s, 3 H). CLEM: 195,0 (M+H)⁺.
- 15 Etapa 2: N-[3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida



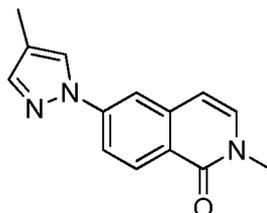
- 20 Una mezcla de 4-cloro-2-metil-2,6-naftiridin-1-ona (50,0 mg, 0,26 mmol), ácido [3-(etilsulfonilamino)fenil]borónico (88,0 mg, 0,38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15,3 mg, 0,026 mmol) y K₃PO₄ (190 mg, 0,9 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 120 °C mediante microondas durante 2 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 1:1) seguida por CLAR preparativa dio el compuesto del título (5,9 mg, 6,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 8,99 (s a, 1 H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1 H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41-7,40 (m, 1 H), 7,36 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 344,1 (M+H)⁺.
- 25 Los **ejemplos 124-126** en la tabla 15 se prepararon a partir del compuesto del ejemplo 123, etapa 1, usando el ácido/éster fenil borónico apropiado de una manera similar a la del ejemplo 123, etapa 2. El ejemplo 127 en la tabla 15 se preparó en dos etapas a partir del compuesto del título del ejemplo 123, etapa 1 y el compuesto del título del ejemplo 57, etapa 1, mediante acoplamiento del éster anilín borónico de una manera similar a la del ejemplo 123, etapa 1, excepto que la temperatura se elevó de 120 °C a 150 °C y se usó NMP en lugar de dioxano (etapa 1), seguido de sulfonación de la anilina de una manera similar a la del ejemplo 57, etapa 3 (etapa 2).
- 30

Tabla 15

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
				
124		N-etil-3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)benzenosulfonamida	(Metanol-d4) 8,86 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,70 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J ₁ = 5,6 Hz, J ₂ = 0,8 Hz, 1 H), 7,98-7,95 (m, 2 H), 7,78-7,75 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,98 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	344
125		N-[3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]metanosulfonamida	(CD ₃ OD) 8,98 (s, 1 H), 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H)	330
126		4-(3-etilsulfonilfenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1-ona	(CD ₃ OD) 9,02 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,33 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)	329
127		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	(CD ₃ OD) 9,02 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,33 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)	472

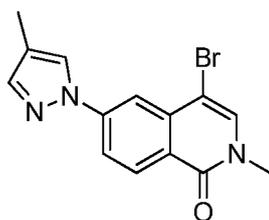
Ejemplo 128: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(4-metilpirazol-1-il)isoquinolin-1-ona

Etapas: 1: 2-metil-6-(4-metilpirazol-1-il)isoquinolin-1-ona



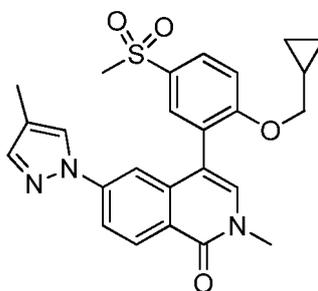
- 5 6-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (300,0 mg, 1,27 mmol), 4-metil-1H-pirazol (210,0 mg, 2,54 mmol), CuI (30,0 mg, 0,127 mmol) y K₂CO₃ (360,0 mg, 2,54 mmol) en NMP (3,0 ml) se sometieron a calentamiento por microondas a 195 °C durante 5 h. El tratamiento de extracción con acetato de etilo seguido de cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) dio el compuesto del título de la etapa 1 (160,0 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,49 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H). CLEM: 240,0 (M+H)⁺.

Etapas: 2: 4-bromo-2-metil-6-(4-metilpirazol-1-il)isoquinolin-1-ona



5 Se añadió bromo (94 mg, 0,59 mmol) en ácido acético (2 ml) gota a gota a una solución de 2-metil-6-(4-metilpirazol-1-il)isoquinolin-1-ona (140,0 mg, 0,583 mmol) en ácido acético (4 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 min y se inactivó con agua (10 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 7-8 con NaOH acuoso 1 M. El tratamiento de extracción con acetato de etilo seguido de purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1) dio el compuesto del título de la etapa 2 (120,0 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,87 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H). CLEM: 319,8 (M+H)⁺.

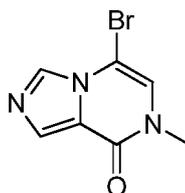
Etapa 3: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(4-metilpirazol-1-il)isoquinolin-1-ona



10 4-bromo-2-metil-6-(4-metilpirazol-1-il)isoquinolin-1-ona (40,0 mg, 0,126 mmol), el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1 (53,2 mg, 0,152 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (200,0 mg, 0,05 mmol) y K₃PO₄ acuoso 1 M (0,38 ml, 0,38 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 h. La purificación por CLAR preparativa dio el compuesto del título (15,0 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,12 (s, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,96-3,83 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 1,01-0,94 (m, 1 H), 0,38-0,28 (m, 2 H), 0,08-0,02 (m, 2 H). CLEM: 464,1 (M+H)⁺.

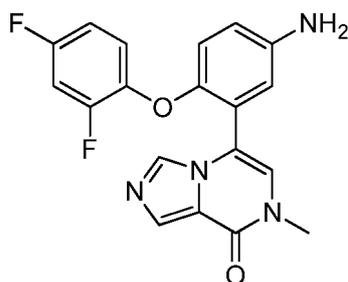
Ejemplo 129: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]jetanosulfonamida

Etapa 1: 5-bromo-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



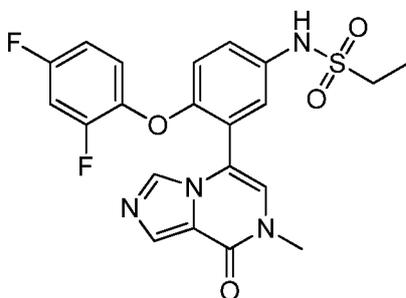
20 A una solución de 5-bromo-1-metilpirazin-2-ona (500,0 mg, 2,65 mmol) e isocianato de (p-tolilsulfonil)metilo (573,0 mg, 2,94 mmol) en THF (4 ml) se le añadió una suspensión de NaH (235,0 mg, 5,9 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla se agitó a 30 °C durante otras 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (20 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1/1) para dar el compuesto del título (300,0 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 3,48 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 228.

Etapa 2: 5-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



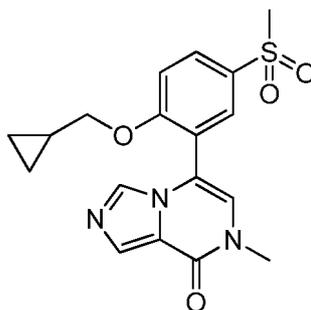
- 5 Una solución de 5-bromo-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (114,0 mg, 0,5 mmol), el compuesto del título del ejemplo 57, etapa 1 (208,0 mg, 0,6 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (37,0 mg, 0,05 mmol), NaHCO₃ (126,0 mg, 1,5 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (1 ml) se agitó con irradiación por microondas a 110 °C en atmósfera de N₂ durante 3 horas. El disolvente se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 3/1) para dar el compuesto del título (110 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 7,94 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 6,93-6,82 (m, 2 H), 6,79-6,74 (m, 4 H), 6,41 (s, 1 H), 3,50 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 369.

Etapa 3: N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]etanosulfonamida



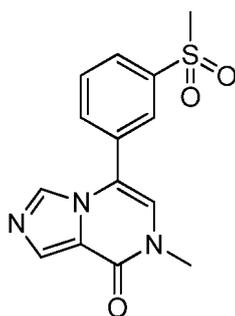
- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 99, etapa 2, sustituyendo el compuesto del título de la etapa 2 por el compuesto del título del ejemplo 99, etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 8,57 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4, 1 H), 7,20-7,16 (m, 1 H), 6,99-6,87 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,13 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 461.

Ejemplo 130: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



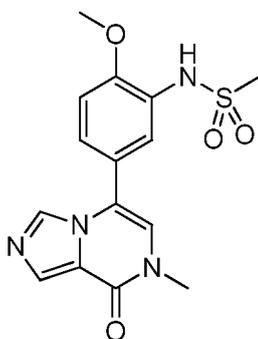
- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 129, etapa 2, sustituyendo 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por 4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 8,08 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 3,97 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 1,15-1,02 (m, 1 H), 0,59-0,49 (m, 2 H), 0,26 -0,17 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ 374.
- 20

Ejemplo 131: 7-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



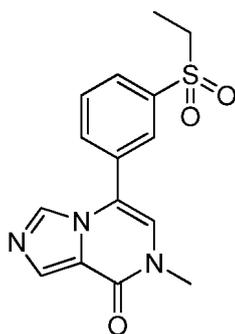
- 5 Una solución del compuesto del ejemplo 129, etapa 1 (80 mg, 0,35 mmol), ácido (3-metilsulfonylfenil)borónico (77 mg, 0,6 mmol), Na₂CO₃ (106 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30,0 mg) en dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 120 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (20,0 mg, 20 %). RMN ¹H (metanol-d₄ 400 MHz): δ 8,70-8,65 (m, 1 H), 8,30-8,20 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 304.

Ejemplo 132: N-[2-metoxi-5-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]metanosulfonamida



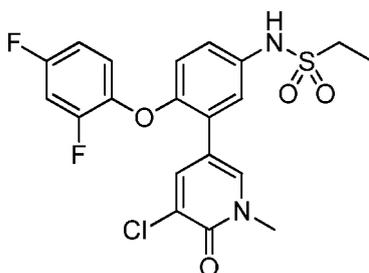
- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 131, sustituyendo ácido [3-(metanosulfonamido)-4-metoxifenil]borónico por ácido (3-metilsulfonylfenil)borónico para dar el compuesto del título. RMN ¹H (metanol-d₄ 400 MHz): δ 8,81 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 349.

Ejemplo 133: 5-(3-etilsulfonylfenil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



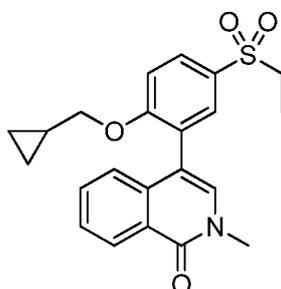
- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 131, sustituyendo ácido (3-etilsulfonylfenil)borónico por ácido (3-metilsulfonylfenil)borónico para dar el compuesto del título. RMN ¹H (metanol-d₄ 400 MHz): δ 8,83 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,31 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 318.

- 20 **Ejemplo 134:** N-[3-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



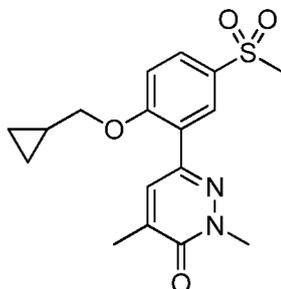
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 122, sustituyendo 3-cloro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. CLEM (M+H)⁺ 455.

5 **Ejemplo 135:** 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2-metilisquinolin-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 89, sustituyendo 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonilbenceno por 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonilbenceno. CLEM (M+H)⁺ 398.

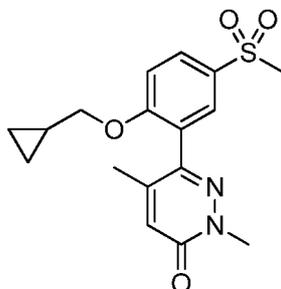
Ejemplo 136: 6-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,4-dimetilpiridazin-3-ona



10

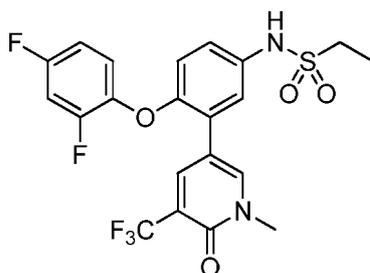
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 90, sustituyendo 6-cloro-2,4-dimetilpiridazin-3-ona por 4-bromo-6-fluoro-2-metilisquinolin-1-ona. CLEM (M+H)⁺ 349.

Ejemplo 137: 6-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,5-dimetilpiridazin-3-ona



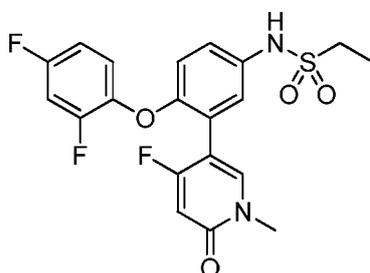
15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 90, sustituyendo 6-cloro-2,5-dimetilpiridazin-3-ona por 4-bromo-6-fluoro-2-metilisquinolin-1-ona. CLEM (M+H)⁺ 349.

Ejemplo 138: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida

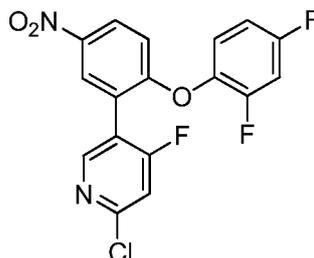


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 122, sustituyendo 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. CLEM (M+H)⁺ 489.

5 **Ejemplo 139:** N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(4-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida

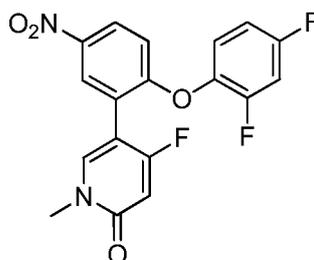


Etapa 1: 2-cloro-5-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-nitrofenil]-4-fluoropiridina



Una mezcla de 2-cloro-4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (170 mg, 0,66 mmol), 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxy)-4-nitrobenceno (326 mg, 0,98 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 5 %) y triciclohexilfosfina (280 mg, 10 %) se suspendió en 1,4-dioxano (4 ml) y K₃PO₄ acuoso 1 M (2 ml). La mezcla se calentó a 70 °C usando irradiación por microondas (normal) durante 45 min. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de celite y el lecho de celite se lavó con EtOAc (~50 ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g ISCO, gradiente EtOAc al 05-75 % en hexanos) para proporcionar la base libre del producto deseado, 2-cloro-5-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-nitrofenil]-4-fluoropiridina en forma de un sólido de color amarillo (144 mg, 57 %). CLEM (M+H)⁺ = 381.

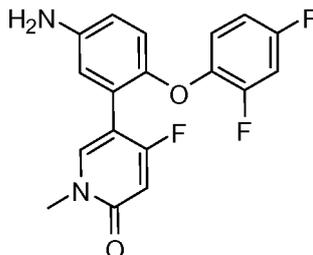
Etapa 2: 5-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-nitrofenil]-4-fluoro-1-metilpiridin-2-ona



Una mezcla de 2-cloro-5-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-nitrofenil]-4-fluoropiridina (140 mg, 0,37 mmol), KOH (62 mg, 1,11 mmol), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 5 %) y XPhos (18 mg, 10 %) se suspendió en 1,4-dioxano (1,9 ml) y agua (316 µl). Después de purgar el recipiente de reacción con nitrógeno durante 5 min, el recipiente cerrado se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla a ta, esta se trató con HCl 1 N (ac.) (1 ml) y EtOAc (5 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de un lecho corto de celite y el lecho de celite se lavó con EtOAc (~50 ml). El filtrado se lavó con agua

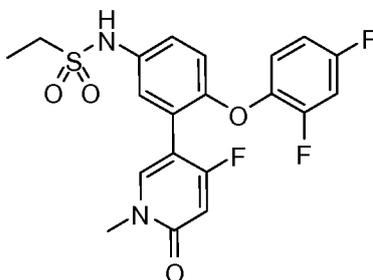
(2 x 30 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color naranja, 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-nitrofenil]-4-fluoropiridin-2-ol (CLEM (M+H)⁺ = 363). Después de que el sólido se diluyera con DMF (2,4 ml), este se trató con K₂CO₃ (112 mg) y Mel (23 µl). Después de agitar a ta durante 5 h, la mezcla se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4 g ISCO, gradiente EtOAc al 05-95 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado, 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-nitrofenil]-4-fluoro-1-metilpiridin-2-ona

Etapa 3: 5-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-4-fluoro-1-metilpiridin-2-ona



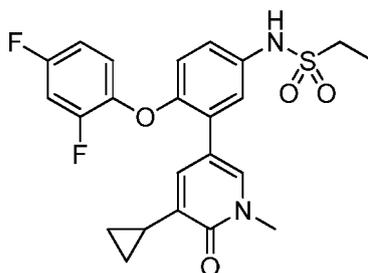
Una mezcla de 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-nitrofenil]-4-fluoro-1-metilpiridin-2-ona (90 mg, 0,24 mmol), cloruro de amonio (26 mg, 0,48 mmol), polvo de hierro (67 mg, 1,2 mmol) suspendido en THF (500 µl), agua (180 µl) y etanol (500 µl) se calentó a 100 °C usando irradiación por microondas (normal) durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de celite y el lecho de celite se lavó con MeOH caliente (50 °C) (~10 ml). El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado, 5-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-4-fluoro-1-metilpiridin-2-ona (75 mg, 90 %). CLEM (M+H)⁺ = 347. El material se usó más adelante sin más purificación.

Etapa 4: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida



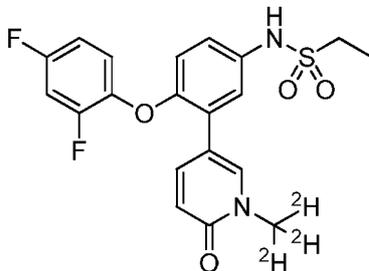
Se añadió cloruro de etilsulfonilo (177 mg, 1,4 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 5-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-4-fluoro-1-metilpiridin-2-ona (72 mg, 0,21 mmol) y piridina (50 µl, 0,63 mmol) en diclorometano (500 µl) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se dejara calentar a ta y en agitación durante 2 h, esta se trató con HCl 1 N (3 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4 g ISCO, gradiente MeOH al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el producto deseado, N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida (66 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 - 1,26 (m, 3 H), 3,07 - 3,16 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 6,22 - 6,33 (m, 1 H), 6,82 - 6,93 (m, 1 H), 7,01 - 7,16 (m, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 7,38 - 7,49 (m, 1 H), 7,95 - 8,05 (m, 1 H), 9,77 - 9,87 (s, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 439.

Ejemplo 140: N-[3-(5-ciclopropil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]jetanosulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 122, sustituyendo 3-ciclopropil-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. CLEM (M+H)⁺ 461.

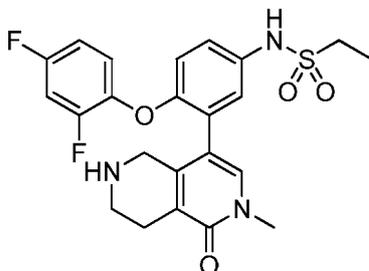
Ejemplo 141: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-(²H₃)metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida



5

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 122, sustituyendo 1-(²H₃)metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. CLEM (M+H)⁺ 424.

Ejemplo 142: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-4-il)fenil]etanosulfonamida



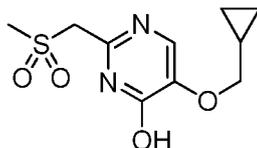
10

El compuesto del título del ejemplo 127 (240 mg, 0,5 mmol) se hidrogenó (344,73 kPa) a temperatura ambiente en EtOH anhidro (30 ml) durante 18 h usando PtO₂ (0,1 g). La purificación por CLAR preparativa dio el compuesto del título (40 mg, 16,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 7,36 (s, 1 H), 7,23 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,8 Hz 1 H), 7,14 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,06-6,96 (m, 2 H), 6,91-6,86 (m, 2 H), 3,83-3,49 (m, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 3,16-2,89 (m, 2 H), 3,08 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,55 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ 476.

15

Ejemplo 143: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapa 1: 5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-ol

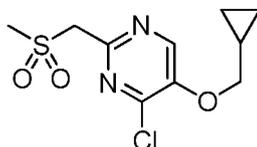


20

Al compuesto del título del ejemplo 152, etapa 1 (5,00 g, 31,6 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió NaH (1,26 g, 31,6 mmol, 60 % en aceite mineral). Se añadió formiato de etilo (2,57 g, 34,76 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se añadió gota a gota una solución premezclada de 2-(metilsulfonil)-etanimidamida (6,44 g 47,4 mmol) y EtONa (4,3 g, 63,2 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua (50 ml) al residuo y el pH se ajustó a 5 con HCl 1 M. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua (100 ml), etanol (50 ml) y metanol (30 ml) para dar el compuesto del título (1,9 g, rendimiento: 23,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,49 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,49 (s, 2 H), 3,63 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 1,14-1,10 (m, 1 H), 0,52-0,49 (m, 2 H), 0,27-0,24 (m, 2 H). CLEM: 259,0 (M+1)⁺

25

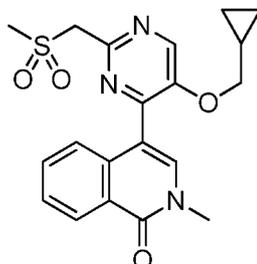
Etapa 2: 4-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidina



30

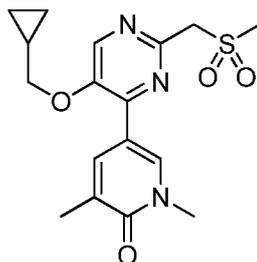
- 5 Al compuesto del título de la etapa 1 (1,9 g, 7,36 mmol) en MeCN (30 ml) se le añadió Me₄NCl (1,6 g, 14,72 mmol) y POCl₃ (6,8 g, 44,16 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de concentrar al vacío, el residuo se sometió a tratamiento de extracción con EA. La trituración con metanol (20 ml) dio el compuesto del título (1 g, rendimiento: 49,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,60 (s, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 3,85 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 1,31-1,28 (m, 1 H), 0,70-0,65 (m, 2 H), 0,39-0,36 (m, 2 H). CLEM: 277,1 (M+1)⁺

Etapa 3: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



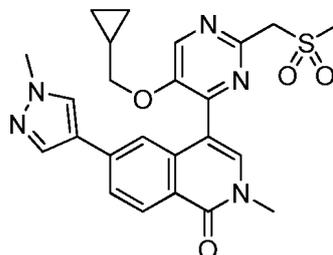
- 10 El compuesto del título de la etapa 2 (100 mg, 0,36 mmol), el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1 (124 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (27 mg, 0,03 mmol) y K₃PO₄ (154 mg, 0,72 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (5 gotas) se purgaron con N₂ y se calentaron a 70 °C durante 18 h. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice seguida de CLAR prep. para dar el compuesto del título (61,7 mg, 42,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,69-7,65 (m, 3 H), 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,76 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 0,94-0,88 (m, 1 H), 0,35-0,31 (m, 2 H), 0,10-0,08 (m, 2 H). CLEM: 400,1 (M+1)⁺

- 15 **Ejemplo 144:** 5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



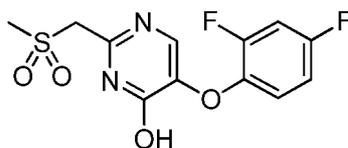
- 20 El compuesto del título del ejemplo 143, etapa 2, se hizo reaccionar con 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona de una manera similar a la del ejemplo 143, etapa 3, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 3,86 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29-1,27 (m, 1 H), 0,72-0,67 (m, 2 H), 0,39-0,35 (m, 2 H). CLEM: 364,1 (M+1)⁺

Ejemplo 145: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



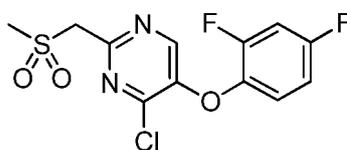
- 25 El compuesto del título del ejemplo 143, etapa 2, se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 46, etapa 2, de una manera similar a la del ejemplo 143, etapa 3, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,5 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,85-3,80 (m, 4 H), 3,57 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 0,88-0,87 (m, 1 H), 0,30-0,25 (m, 2 H), 0,07-0,04 (m, 2 H). CLEM: 480,2 (M+1)⁺

Ejemplo 146: 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona Etapa 1: 5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-ol



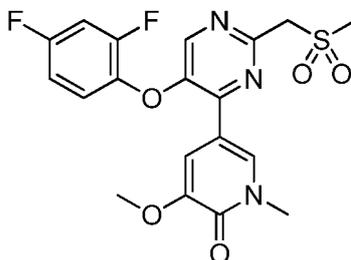
5 A una suspensión en agitación de NaH (960 mg, 24 mmol, 60 % en aceite mineral) en THF anhidro (33 ml) se le añadió formiato de etilo (1,8 g, 24,3 mmol) y etil éster del ácido 2-(2,4-difluorofenoxi)acético (4,3 g, 19,9 mmol) en THF anhidro (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (50 ml) y se añadió 2-(metilsulfonyl)-etanimidamida (3,0 g, 22,1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Después de concentrar al vacío, se añadió agua (50 ml) y el pH se ajustó a 5 con ácido acético. Después de tratamiento de extracción con EA, el residuo se disolvió en EA (20 ml) y se añadió PE (150 ml). El precipitado resultante (3,0 g, en bruto) se recogió en forma de un sólido de color gris para dar el compuesto del título. CLEM: 317,1 (M+1)⁺

10 Etapa 2: 4-cloro-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonylmethyl)pirimidina



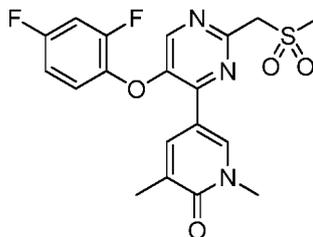
15 Al compuesto del título de la etapa 1 (3,0 g) y N(CH₃)₄Cl (1,6 g, 14,2 mmol) en MeCN anhidro (30 ml), se le añadió POCl₃ (8,7 g, 56,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a t.a. durante 0,5 h y después a 70 °C durante 6 h. Después de concentrar al vacío, se añadió agua y se realizó tratamiento de extracción con EA para dar el compuesto del título (3,0 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: 335,1 (M+1)⁺

Etapa 3: 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonylmethyl)pirimidin-4-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



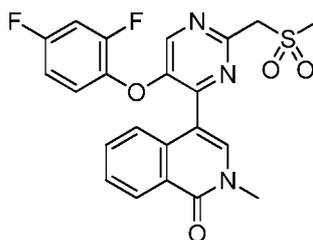
20 El compuesto del título del ejemplo 287, etapa 1, se trató con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la indicada para el ejemplo 119, etapa 2, para dar 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona, que se hizo reaccionar después con el compuesto del título de la etapa 2 de una manera similar a la del ejemplo 143, etapa 3, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,37 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,60-7,54 (m, 1 H), 7,51-7,45 (m, 1 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H). CLEM: 438,1 (M+1)⁺

Ejemplo 147: 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonylmethyl)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



25 El compuesto del título del ejemplo 146, etapa 2, se hizo reaccionar con 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona de una manera similar a la del ejemplo 143, etapa 3, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,60-7,54 (m, 1 H), 7,52-7,46 (m, 1 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H). CLEM: 422,1 (M+1)⁺

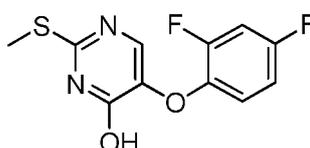
30 **Ejemplo 148:** 4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonylmethyl)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



5 El compuesto del título del ejemplo 146, etapa 2, se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1, de una manera similar a la del ejemplo 143, etapa 3, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,62 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,69-7,68 (m, 2 H), 7,58-7,54 (m, 1 H), 7,45-7,34 (m, 2 H), 7,07-7,03 (m, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H). CLEM: 458,1 (M+1)⁺

Ejemplo 149: 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

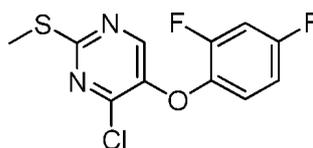
Etapa 1: 5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfanilpirimidin-4-ol



10 A una solución de etil éster del ácido 2-(2,4-difluorofenoxi)acético (8,0 g, 37,01 mmol) y formiato de etilo (4,11 g, 55,51 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió NaH (1,55 g, 38,75 mmol) lentamente a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. En un matraz separado, se agitaron etóxido sódico (3,02 g, 44,41 mmol) y hemisulfato de S-metiltiopseudourea (6,17 g, 44,41 mmol) en EtOH (100 ml) a 20 °C durante 2 h y después la mezcla resultante se añadió a la solución en THF anterior. La mezcla combinada se calentó a reflujo durante 12 h. Después de concentrar al vacío, se añadieron agua (20 ml) y HCl (10 ml, ac. 1 N). Los sólidos suspendidos se recogieron y se lavaron con agua (50 ml x 3) y EtOH (50 ml x 3) y se secaron para dar el compuesto del título (6,0 g, 60,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,95 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H). CLEM: 271,1 (M+1)⁺

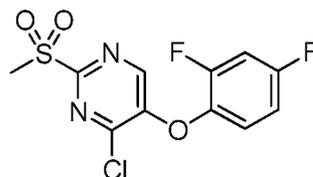
15

Etapa 2: 4-cloro-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfanilpirimidina



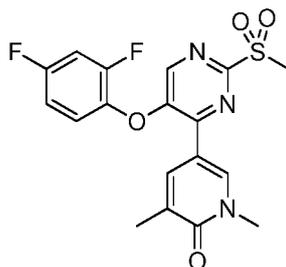
20 El compuesto del título de la etapa 1 (5,30 g, 19,63 mmol), POCl₃ (18,06 g, 117,78 mmol), (Me)₄NCl (3,23 g, 29,47 mmol) en CH₃CN seco (60 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (50 ml) y se sometió a tratamiento de extracción con EA. La concentración al vacío dio el compuesto del título impuro (4,0 g), que se usó en la etapa siguiente. CLEM: 288,99 (M+1)⁺

25 Etapa 3: 4-cloro-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidina



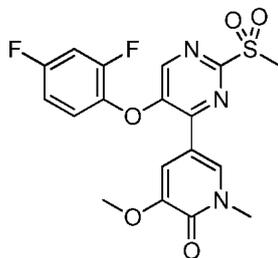
30 A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (4,60 g, 15,93 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se le añadió mCPBA (13,75 g, 79,68 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h y después se añadió Na₂SO₃ ac. sat. (200 ml). El tratamiento de extracción con EA y la cromatografía sobre gel de sílice dieron el compuesto del título (2,0 g, 39,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,18 (s, 1 H), 7,31-7,27 (m, 1 H), 7,10-7,01 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H). CLEM: 320,8 (M+1)⁺

Etapa 4: 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

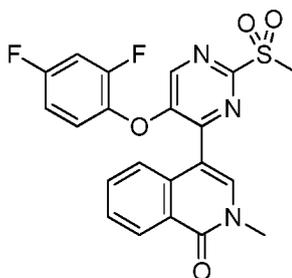


- 5 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (100 mg, 0,31 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (93 mg, 0,37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0,31 mmol) y K₃PO₄ (199 mg, 0,94 mmol) en dioxano/agua (3 ml/0,5 ml) se purgó con N₂ y se calentó a 70 °C durante 12 h. La concentración al vacío y la cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA= 3:1 ~0:1) seguido de CLAR prep. dio el compuesto del título (45 mg, 35,4 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,25-7,24 (m, 1 H), 7,12-7,07 (m, 1 H), 7,03 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H). CLEM: 407,9 (M+1)⁺

Ejemplo 150: 5-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



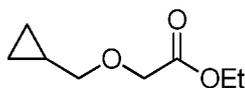
- 10 El compuesto del título del ejemplo 149, etapa 3, se hizo reaccionar con 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (véase el ejemplo 146, etapa 3) de una manera similar a la del ejemplo 149, etapa 4, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,12-7,08 (m, 1 H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H). CLEM: 423,9 (M+1)⁺
- 15 **Ejemplo 151:** 4-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-2-metilisquinolin-1-ona



- 20 El compuesto del título del ejemplo 149, etapa 3, se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1, de una manera similar a la del ejemplo 149, etapa 4, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,68 (s, 3 H), 7,59-7,56 (m, 1 H), 7,14-7,08 (m, 1 H), 7,05-7,00 (m, 1 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H). CLEM: 443,9 (M+1)⁺

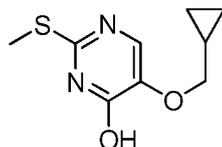
Ejemplo 152: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida

Etapa 1: 2-(ciclopropilmetoxi)acetato de etilo



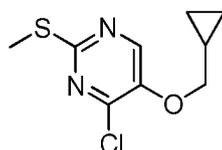
- 25 Se añadió etil éster del ácido diazoacético (80,00 g, 0,70 mol) gota a gota a ciclopropanometanol (60,66 g, 0,84 mol) y [Rh(Ac₂O)₂]₂ (3,1 g, 7,02 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (800 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 4 h. El tratamiento de extracción con CH₂Cl₂ y la cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 100:1~50:1) dio el compuesto del título (100 g, 90,4 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,23-4,19 (m, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 3,38-3,36 (m, 2 H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,10-1,07 (m, 1 H), 0,57-0,52 (m, 2 H), 0,24-0,20 (m, 2 H).

Etapa 2: 5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfanilpirimidin-4-ol



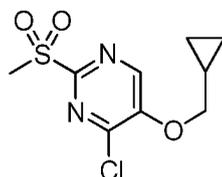
- 5 A una suspensión en agitación de NaH (35,20 g, 0,88 mol, 60 % en aceite mineral) en THF anhidro (1000 ml) se le añadió formiato de etilo (88,80 g, 0,90 mol) y el compuesto del título de la etapa 1 (126,0 g, 0,80 mol) en THF anhidro (100 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 0,5 horas y se calentó a reflujo durante 3 h. En un matraz separado, se agitaron hemisulfato de S-metiltiopseudourea (133,44 g, 0,96 mol) y etóxido sódico (65,28 g, 0,96 mol) en EtOH (200 ml) a t.a. durante 1 h, después de lo cual esta mezcla se añadió a la mezcla anterior. La mezcla combinada se calentó a reflujo durante 15 h, se enfrió y el pH se ajustó a 5 con ácido acético. Después de concentrar al vacío, la cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH=50/1~10/1) dio el compuesto del título (30,00 g, 17,7 % de rendimiento)
- 10 en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,08 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 3,83-3,80 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,37-1,28 (m, 1 H), 0,65-0,62 (m, 2 H), 0,37-0,34 (m, 2 H).

Etapa 3: 4-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfanilpirimidina



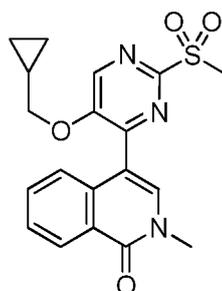
- 15 Al compuesto del título de la etapa 2 (29,00 g, 136,79 mmol) y N(CH₃)₄Cl (22,47 g, 205,19 mmol) en MeCN anhidro(300 ml), se le añadió POCl₃ (123,93 g, 820,74 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y a 70 °C durante 1 h. Después de concentrar al vacío, el tratamiento de extracción con EA y la cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 50:1~5:1) dio el compuesto del título (20 g, 63,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,16 (s, 1 H), 3,95 (d, J = 6,8Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 1,33-1,28 (m, 1 H), 0,72-0,70 (m, 2 H), 0,41-0,37 (m, 2 H). CLEM: 230,9 (M+1)⁺

20 Etapa 4: 4-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidina



- 25 Al compuesto del título de la etapa 3 (19,0 g, 82,60 mmol) en CH₂Cl₂ seco (200 ml) a 0 °C, se le añadió m-CPBA (42,62 g, 247,80 mmol) durante 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a t.a. durante una noche. Se añadió Na₂SO₃ ac. sat. (100 ml) y se realizó tratamiento de extracción con CH₂Cl₂. La trituración con MTBE (300 ml) dio el compuesto del título (17 g, 78,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,37 (s, 1 H), 4,13 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 1,39-1,35 (m, 1 H), 0,79-0,74 (m, 2 H), 0,49-0,45 (m, 2 H). CLEM: 263,0 (M+1)⁺

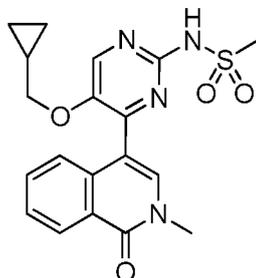
Etapa 5: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



- 30 El compuesto del título de la etapa 4 (5,00 g, 19,08 mmol), el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1 (5,98 g, 20,99 mmol), K₃PO₄ (12,13 g, 57,24 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,40 g, 1,91 mmol) en dioxano/H₂O (50 ml / 5 ml) se purgó con N₂ y se calentó a 80 °C durante 8 h. se cromatografió sobre gel de sílice (PE:EA=10/1~1/1) para dar el compuesto del título (5,01 g, rendimiento: 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,53 (s, 2

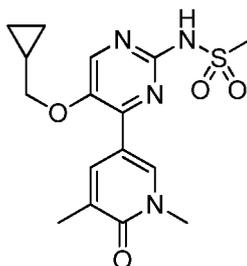
H), 7,67-7,63 (m, 2 H), 7,57-7,52 (m, 2 H), 4,06 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 1,17 (m, 1 H), 0,61 (m, 2 H), 0,30 (m, 2 H). CLEM: 386,1 (M+1)⁺

Etapas 6: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)]pirimidin-2-il]metanosulfonamida

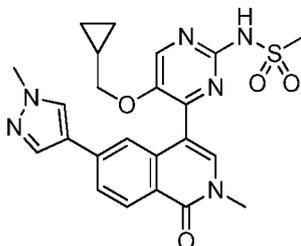


- 5 Se añadió hidruro sódico (0,93 g, 23,37 mmol, 60 % en aceite mineral) a MeSO₂NH₂ (2,22 g, 23,37 mmol) en DMF seca (30 ml) a 0 °C durante 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió el compuesto del título de la etapa 5 (3,00 g, 7,79 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h. Después de enfriar, se añadió agua enfriada con hielo y se ajustó el pH a 5 con ácido acético. Los sólidos suspendidos se recogieron y se lavaron con MTBE (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (3 g, rendimiento: 96,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,80 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,87 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 1,12 (m, 1 H), 0,58 (m, 2 H), 0,24 (m, 2 H). CLEM: 401,1 (M+1)⁺

Ejemplo 153: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)]pirimidin-2-il]metanosulfonamida

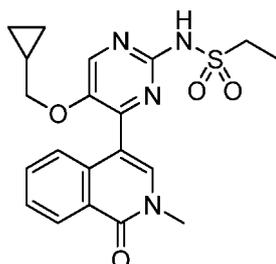


- 15 El compuesto del título del ejemplo 152, etapa 4, se hizo reaccionar con 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5 y el producto resultante se trató con MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,97 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,33-1,31 (m, 1 H), 0,63-0,61 (m, 2 H), 0,38-0,37 (m, 2 H). CLEM: 365,0 (M+1)⁺
- 20 **Ejemplo 154:** N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]]pirimidin-2-il]metanosulfonamida



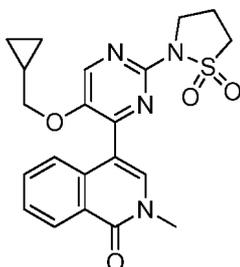
- 25 El compuesto del título del ejemplo 152, etapa 4, se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 46, etapa 2, de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5 y el producto resultante se trató con MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,15 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 3,95 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 1,00-0,99 (m, 1 H), 0,37-0,32 (m, 2 H), 0,14-0,12 (m, 2 H). CLEM: 481,0 (M+1)⁺

Ejemplo 155: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)]pirimidin-2-il]metanosulfonamida



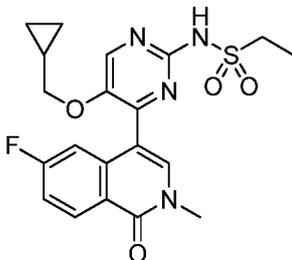
5 El compuesto del título del ejemplo 152, etapa 5, se trató con EtSO₂NH₂ en lugar de MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,00 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,86 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,63 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,13 (m, 1 H), 0,57 (m, 2 H), 0,25 (m, 2 H). CLEM: 415,0 (M+1)⁺

Ejemplo 156: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)pirimidin-4-il]-2-metilisquinolin-1-ona



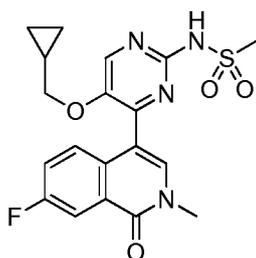
10 El compuesto del título del ejemplo 152, etapa 5, se trató con 1,1-dioxidoisotiazolidina en lugar de MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,93-3,91 (m, 4 H), 3,59 (s, 3 H), 2,38-2,31 (m, 2 H), 1,06-1,01 (m, 1 H), 0,44-0,39 (m, 2 H), 0,20-0,16 (m, 2 H). CLEM: 427,1 (M+H)⁺

Ejemplo 157: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida



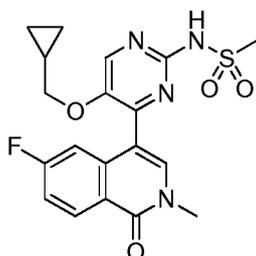
15 El compuesto del título del ejemplo 47, etapa 2, se trató con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 1 y la 6-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona resultante se acopló al compuesto del título del ejemplo 152, etapa 4, de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5 y la 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-6-fluoro-2-metilisquinolin-1-ona resultante se trató con EtSO₂NH₂ en lugar de MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,04 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,36 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,65 (dd, J₁ = 11,2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,45-7,38 (m, 1 H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,48 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,16-1,04 (m, 1 H), 0,50-0,42 (m, 2 H), 0,27-0,20 (m, 2 H). CLEM: 433,0 (M+1)⁺

25 **Ejemplo 158:** N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



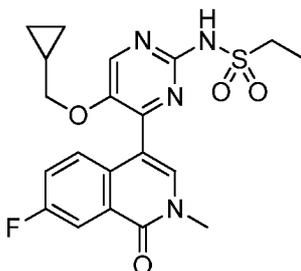
5 El compuesto del título del ejemplo 58, etapa 2, se trató con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 1 y la 7-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona resultante se acopló al compuesto del título del ejemplo 152, etapa 4, de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5 y la 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona resultante se trató con MeSO_2NH_2 de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,15 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,36 (dd, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,60 (dd, $J_1 = 11,2$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,44-7,37 (m, 1 H), 3,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 1,15-1,03 (m, 1 H), 0,49-0,42 (m, 2 H), 0,26-0,20 (m, 2 H). CLEM: 419,0 (M+1)⁺

10 **Ejemplo 159:** N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



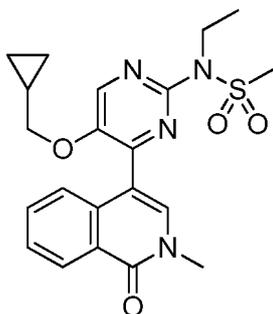
15 El compuesto del título del ejemplo 47, etapa 2, se trató con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 1 y la 6-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona resultante se acopló al compuesto del título del ejemplo 152, etapa 4, de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5 y la 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona resultante se trató con MeSO_2NH_2 de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,14 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,96 (dd, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,85 (dd, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 1 H), 7,62-7,55 (m, 1 H), 3,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 1,11-0,99 (m, 1 H), 0,47-0,40 (m, 2 H), 0,23-0,16 (m, 2 H). CLEM: 419,0 (M+1)⁺

20 **Ejemplo 160:** N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida



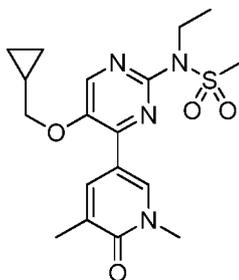
25 El compuesto del título del ejemplo 58, etapa 2, se trató con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 1 y la 7-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona resultante se acopló al compuesto del título del ejemplo 152, etapa 4, de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5 y la 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona resultante se trató con EtSO_2NH_2 en lugar de MeSO_2NH_2 de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,53 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,69 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,27-7,23 (m, 1 H), 3,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,60 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,16-1,13 (m, 1 H), 0,62-0,56 (m, 2 H), 0,27-0,26 (m, 2 H). CLEM: 433,2 (M+1)⁺

30 **Ejemplo 161:** N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]-N-etilmetanosulfonamida



5 Se añadieron yoduro de etilo (95 mg, 0,6 mmol) y K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) a una solución del compuesto del título del ejemplo 152 (80 mg, 0,2 mmol) en MeCN (5 ml). Después de calentar a reflujo 1 h, la mezcla se enfrió, se concentró al vacío se sometió a tratamiento de extracción con CH_2Cl_2 . La purificación por CLAR dio el compuesto del título (13,42 mg, rendimiento: 15,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,02 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,97 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 1,10-1,07 (m, 1 H), 0,46-0,42 (m, 2 H), 0,24-0,20 (m, 2 H). CLEM: 429,1 (M+H) $^+$

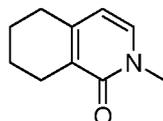
Ejemplo 162: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]-N-etilmetanosulfonamida



10 El compuesto del título del ejemplo 153 se trató con yoduro de etilo de una manera similar a la del ejemplo 161 para dar el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,36-0,42 (m, 2 H) 0,60-0,66 (m, 2 H) 1,25 (t, J = 6,82 Hz, 3 H) 1,29-1,40 (m, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 3,88 - 4,20 (m, 4 H) 8,13 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H). CLEM: 393 (M+H) $^+$

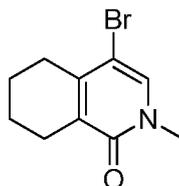
15 **Ejemplo 163:** N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida

Etapa 1: 2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona



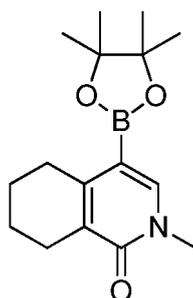
20 El compuesto del título se preparó a partir de la N-metilación de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1(2H)-ona de una manera similar a la del ejemplo 47, etapa 1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,90 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 2,54-2,45 (m, 4H), 1,74-1,69 (m, 4H).

Etapa 2: 4-bromo-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona



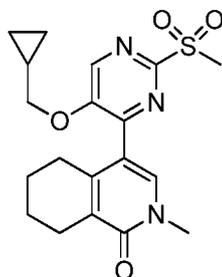
25 El compuesto del título se preparó a partir de la bromación del compuesto del título de la etapa 1 de una manera similar a la del ejemplo 47, etapa 2. CLEM: 241,9 (M+H) $^+$

Etapa 3: 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona



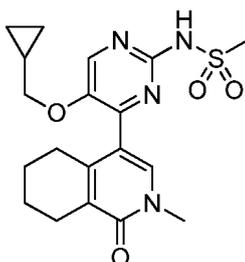
- 5 El compuesto del título de la etapa 2 (3,3 g, 13,7 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (6,96 g, 27,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (400 mg, 0,43 mmol), X-phos (400 mg, 0,84 mmol) y KOAc anhidro (1,02 g, 41,1 mmol) en dioxano anhidro (50 ml) se calentaron a 50 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. La cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) dio el compuesto del título (1,5 g, rendimiento: 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,62 (s, 1 H), 5,28 (s, 3 H), 2,82-2,76 (m, 2 H), 2,55-2,33 (m, 2 H), 1,72-1,70 (m, 4 H), 1,31 (s, 12 H). CLEM: 290,0 (M+H)⁺

Etapa 4: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona



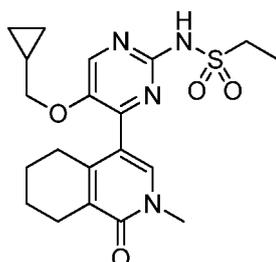
- 10 El compuesto del título de la etapa 3 (200 mg, 0,69 mmol), el compuesto del título del ejemplo 152, etapa 4 (218 mg, 0,83 mmol), K₃PO₄ (440 mg, 2,07 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (51 mg, 0,7 mmol) en 6:1 dioxano/agua (7 ml) se purgaron con nitrógeno y se calentaron a 70 °C durante 8 h. Después de la cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=1:1), se obtuvo el compuesto del título (180 mg, rendimiento: 67 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,42 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 4,04 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 2,65-2,62 (m, 2 H), 2,54-2,50 (m, 2 H), 1,80-1,78 (m, 2 H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 1 H), 0,73-0,71 (m, 2 H), 0,41-0,38 (m, 2 H).

Etapa 5: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



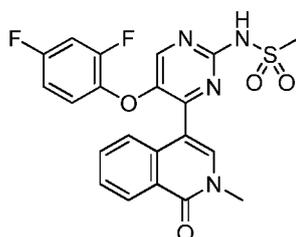
- 20 El compuesto del título de la etapa 4 se trató con MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 3,74 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,50-2,46 (m, 2 H), 1,74-1,71 (m, 2 H), 1,64-1,59 (m, 2 H), 1,13-1,10 (m, 1 H), 0,60-0,58 (m, 2 H), 0,25-0,24 (m, 2 H). CLEM: 405,1 (M+H)⁺

Ejemplo 164: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



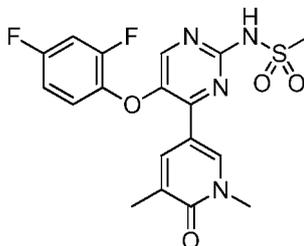
5 El compuesto del título del ejemplo 163, etapa 4, se trató con EtSO₂NH₂ en lugar de MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,32 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 3,83 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,30-3,20 (m, 2 H), 2,47-2,41 (m, 4 H), 1,67-1,57 (m, 4 H), 1,19-1,13 (m, 4 H), 0,51-0,49 (m, 2 H), 0,24-0,22 (m, 2 H). CLEM: 419,1 (M+H)⁺

Ejemplo 165: N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



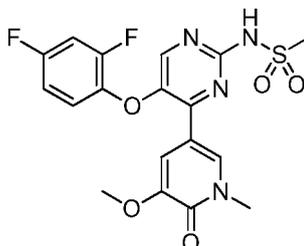
10 El compuesto del título del ejemplo 151 se trató con MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,50 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,25 (s, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,34-7,28 (m, 1 H), 7,20-7,13 (m, 1 H), 6,90 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H). CLEM: 459,0 (M+1)⁺

Ejemplo 166: N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



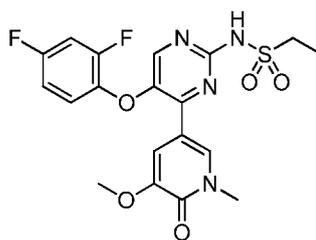
15 El compuesto del título del ejemplo 149, etapa 4, se trató con MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,10-8,12 (m, 2 H), 6,98-7,05 (m, 2 H), 6,87-6,92 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H). CLEM: 423,0 (M+1)⁺

Ejemplo 167: N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



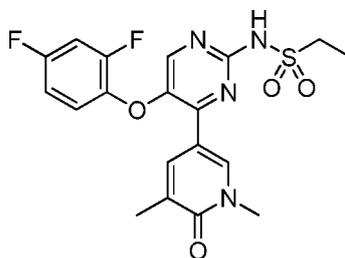
20 El compuesto del título del ejemplo 150 se trató con MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,37 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,54-7,50 (m, 1 H), 7,28-7,23 (m, 1 H), 7,10-7,06 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H). CLEM: 439,0 (M+1)⁺

Ejemplo 168: N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



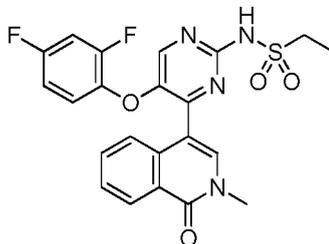
5 El compuesto del título del ejemplo 150 se trató con EtSO₂NH₂ en lugar de MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,12-7,07 (m, 1 H), 7,04-7,01 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H). CLEM: 423,9 (M+1)⁺

Ejemplo 169: N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida



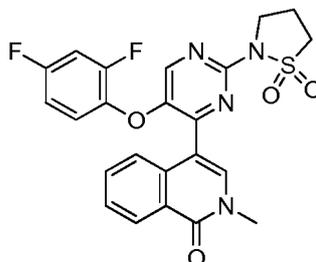
10 El compuesto del título del ejemplo 149, etapa 4, se trató con EtSO₂NH₂ en lugar de MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,03-6,97 (m, 1 H), 6,91-6,87 (m, 1 H), 3,66-3,61 (m, 5 H), 2,22 (s, 3 H), 1,44 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 437,0 (M+1)⁺

Ejemplo 170: N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida



15 El compuesto del título del ejemplo 151 se trató con EtSO₂NH₂ en lugar de MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,15 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,71-7,67 (m, 2 H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,92-6,86 (m, 2 H), 6,79-6,75 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,58 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,39 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 473,0 (M+1)⁺

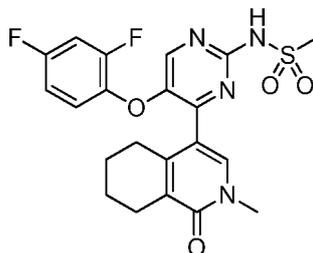
Ejemplo 171: 4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



20 El compuesto del título del ejemplo 151 se trató con 1,1-dioxidoisotiazolidina en lugar de MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,63 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,31-7,26 (m, 1 H), 7,13-7,07 (m, 1 H), 6,89-6,87 (m, 1 H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,57 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 2,40-2,33 (m, 2 H). CLEM: 485,2 (M+H)⁺

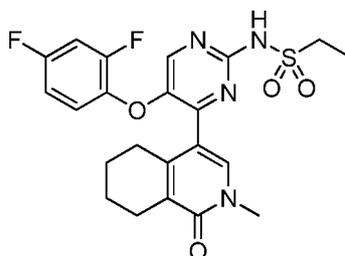
25 **Ejemplo 172:** N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-

il]metanosulfonamida



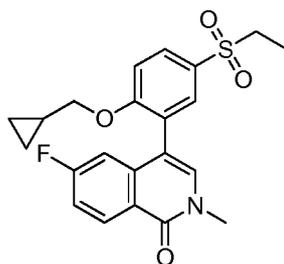
5 El compuesto del título del ejemplo 149, etapa 3, se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 163, etapa 3, de una manera similar a la del ejemplo 163, etapa 4 y el producto resultante se trató con MeSO_2NH_2 de una manera similar a la del ejemplo 163, etapa 5, para dar el compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,16 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,25-7,20 (m, 1 H), 6,90-6,84 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,41-2,29 (m, 4 H), 1,60-1,48 (m, 4 H). CLEM: 463,1 (M+H) $^+$

10 **Ejemplo 173:** N-[5-(2,4-difluorofenoxy)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)]pirimidin-2-il]metanosulfonamida



15 El compuesto del título del ejemplo 149, etapa 3, se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 163, etapa 3, de una manera similar a la del ejemplo 163, etapa 4 y la 4-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona resultante se trató con EtSO_2NH_2 en lugar de MeSO_2NH_2 de una manera similar a la del ejemplo 163, etapa 5, para dar el compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,38 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,35-7,31 (m, 1 H), 7,04-6,95 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,30-3,20 (m, 2 H), 2,42-2,40 (m, 2 H), 2,32-2,30 (m, 2 H), 1,61-1,51 (m, 4 H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 477,1 (M+H) $^+$

Ejemplo 174: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona

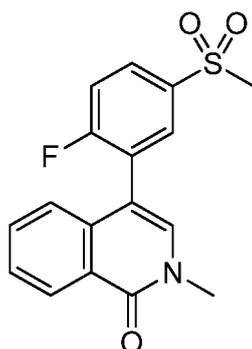


20 Una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona (500,00 mg, 1,95 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,07 g, 2,92 mmol), K_3PO_4 (1,24 g, 5,85 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,1 g, cat.) en dioxano/ H_2O (30 ml / 4 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h en atmósfera de Ar. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: A = 1:1) para dar un sólido de color rosa. El sólido de color rosa se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (DCM:EA = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,54 (s, 1 H), 7,96 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,22-7,20 (m, 1 H), 7,15-7,13 (m, 1 H), 7,1 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,78 (dd, $J_1 = 10,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 3,90 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,15 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,06 - 1,02 (m, 1 H), 0,50-0,43 (m, 2 H), 0,15-0,14 (m, 2 H). CLEM (M+H) $^+$ = 416,0 (M+1) $^+$

25

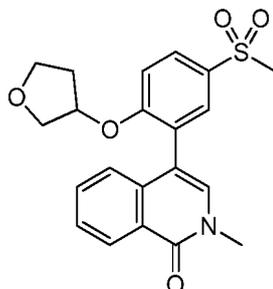
Ejemplo 175: 2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona

30 Etapa 1: 4-(2-fluoro-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona

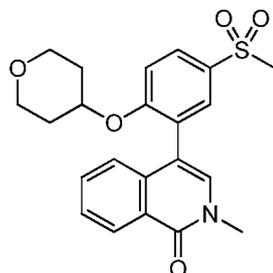


- 5 Una mezcla del compuesto 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (4,1 g, 14,5 mmol), 2-bromo-4-metilsulfonyl-1-fluorobenceno (3,5 g, 13,8 mmol) preparado de una manera similar a la del ejemplo 79, etapas 1-2, CsF (6,3 g, 41,3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,0 g, 1,38 mmol) en DME (70 ml) y MeOH (35 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1~0:1) para dar el compuesto del título (3,4 g, 74,4 %) en forma de un sólido de color rojo. CLEM (M+H)⁺ = 331,9 (M+1)⁺

Etapa 2: 2-metil-4-[5-metilsulfonyl-2-(oxolan-3-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona

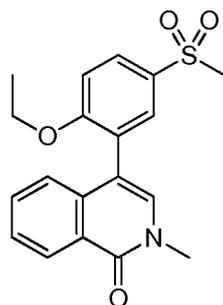


- 10 A una solución de oxolan-3-ol (175,0 mg, 1,99 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió NaH (66,0 mg, 1,65 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C y después se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió 4-(2-fluoro-5-metilsulfonylfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona (110,0 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y después a t.a. durante 3 h. Esta se inactivó después con NH₄Cl acuoso sat. (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para
- 15 proporcionar un producto en bruto que se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (62,0 mg, 39,7 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,58-7,51 (m, 2 H), 7,11-7,03 (m, 3 H), 5,01-4,98 (m, 1 H), 3,97 (dd, J₁ = 10,4 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1 H), 3,76-3,70 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,61-3,42 (m, 1 H), 3,11 (s, 3 H), 2,18-1,88 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 400,0 (M+1)⁺
- 20 **Ejemplo 176:** 2-metil-4-[5-metilsulfonyl-2-(oxan-4-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona



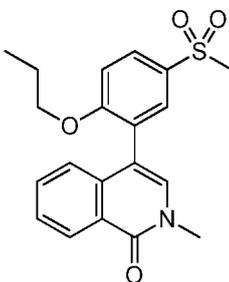
- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 175, sustituyendo oxan-4-ol por oxolan-3-ol en la etapa 2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,63-7,50 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,65-4,61 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,53-3,45 (m, 4 H), 3,11 (s, 3 H), 1,92-1,88 (m, 2 H), 1,62-1,54 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 414,1 (M+1)⁺
- 25

Ejemplo 177: 4-(2-etoxi-5-metilsulfonylfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona



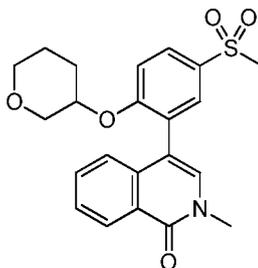
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 175, sustituyendo etanol por oxolan-3-ol en la etapa 2. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,01 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 4,12-4,09 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,10 (s, 3 H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H). CLEM ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 358,0$ ($\text{M}+1$) $^+$

Ejemplo 178: 2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-propoxifenil)isoquinolin-1-ona



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 175, sustituyendo propan-1-ol por oxolan-3-ol en la etapa 2. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,00-3,94 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,10 (s, 3 H), 1,60-1,52 (m, 2 H), 0,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H). CLEM ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 372,0$ ($\text{M}+1$) $^+$

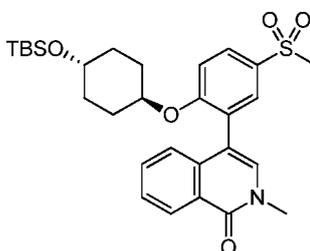
Ejemplo 179: 2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxan-3-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 175, sustituyendo oxan-3-ol por oxolan-3-ol en la etapa 2. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,12-7,06 (m, 2 H), 4,43-4,41 (m, 1 H), 3,79-3,78 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,66-3,63 (m, 1 H), 3,39-3,34 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,02-1,93 (m, 2 H), 1,59-1,48 (m, 2 H). CLEM ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 414,1$ ($\text{M}+1$) $^+$

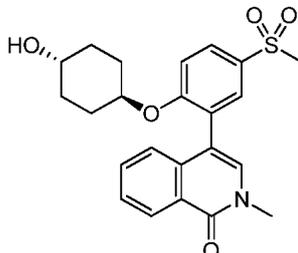
20 **Ejemplo 180:** 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfoniilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapa 1: 4-[2-[4-(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]ciclohexil]oxi-5-metilsulfoniilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 175, sustituyendo trans-4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-ciclohexan-1-ol por oxolan-3-ol en la etapa 2. CLEM (M+H)⁺ = 542,2 (M+1)⁺

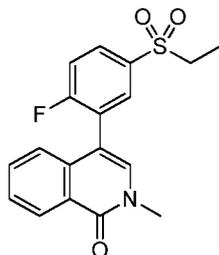
Etapas 2: 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



- 5 A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (180,0 mg, 0,33 mmol) en MeOH seco (5 ml) y DCM (3 ml) se le añadió gota a gota HCl/MeOH (0,3 ml, 1,2 mmol, 4 M) a 0 °C y después se agitó a t.a. durante 20 min. La CCF mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (130,0 mg, 97,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 4,42-4,35 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,65-3,62 (m, 1 H), 3,10 (s, 3 H), 2,01-1,89 (m, 2 H), 1,71-1,65 (m, 2 H), 1,36-1,34 (m, 4 H). CLEM (M+H)⁺ = 428,1 (M+1)⁺
- 10

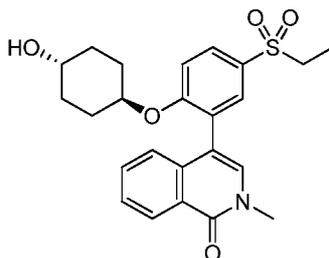
Ejemplo 181: 4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapas 1: 4-[2-[4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-ciclohexil]oxi-5-etilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



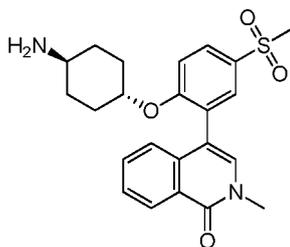
- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 175 sustituyendo 2-bromo-4-etilsulfonil-1-fluorobenceno por 2-bromo-4-metilsulfonil-1-fluorobenceno en la etapa 1. CLEM (M+H)⁺ = 345,9 (M+1)⁺

Etapas 2: 4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



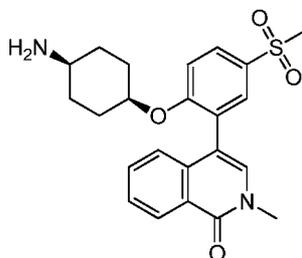
- 20 A una solución de trans-1,4-ciclohexanodiol (504,0 mg, 4,34 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se le añadió NaH (139,0 mg, 3,47 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C y después se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió el compuesto de la etapa 1 (100,0 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y después a t.a. 18 h. Esta se inactivó con MeOH (4 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (37,0 mg, 30,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 40 MHz) δ 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 4,43-4,18 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,65-3,62 (m, 1 H), 3,16 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,00-1,90 (m, 2 H), 1,71-1,65 (m, 2 H), 1,42-1,30 (m, 7 H). CLEM (M+H)⁺ = 442,0 (M+1)⁺
- 25

Ejemplo 182: 4-[2-(trans-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



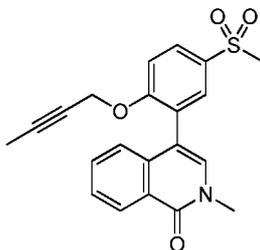
Una mezcla de 4-(2-fluoro-5-metilsulfonylphenil)-2-metilisquinolin-1-ona (200 mg, 0,60 mmol), trans-4-aminociclohexan-1-ol (278 mg, 2,42 mmol) y Cs₂CO₃ (591 mg, 1,81 mmol) en DMSO (4 ml) se agitó a 120 °C durante 12 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (103,15 mg, 36,9 %) en forma de su sal clorhidrato. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,10 (s, 3 H), 7,95 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,63 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,51-7,49 (m, 3 H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,50-4,44 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 2,95-2,85 (m, 1 H), 2,00-1,94 (m, 2 H), 1,84 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 1,47-1,41 (m, 2 H), 1,20-1,12 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 427,1 (M+H)⁺

10 **Ejemplo 183:** 4-[2-(cis-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonylphenil]-2-metilisquinolin-1-ona



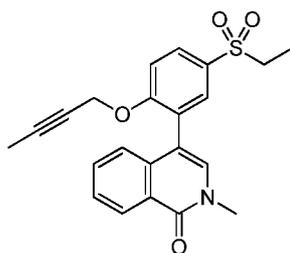
Al compuesto cis-4-aminociclohexan-1-ol (275 mg, 1,81 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (127 mg, 3,17 mmol, 60 % en aceite mineral) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió 4-(2-fluoro-5-metilsulfonylphenil)-2-metilisquinolin-1-ona (150,00 mg, 0,45 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título en forma de su sal clorhidrato (91,01 mg, 47,1 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,00 (s, 3 H), 7,95 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 2,96-2,94 (m, 1 H), 1,85-1,82 (m, 1 H), 1,64-1,46 (m, 5 H), 1,32-1,26 (m, 1 H), 1,04-0,98 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 427,0 (M+H)⁺

15 **Ejemplo 184:** 4-(2-but-2-inoxi-5-metilsulfonylphenil)-2-metilisquinolin-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 175, sustituyendo but-2-in-1-ol por oxolan-3-ol en la etapa 2. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,59-7,50 (m, 2 H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,11 (s, 1 H), 1,85 (s, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 382,1 (M+H)⁺

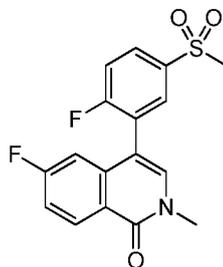
25 **Ejemplo 185:** 4-(2-but-2-inoxi-5-etilsulfonylphenil)-2-metilisquinolin-1-ona



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 181, sustituyendo but-2-in-1-ol por trans-1,4-ciclohexanodiol en la etapa 2. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,0 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,85 (s, 3 H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 396,0 (M+H)⁺

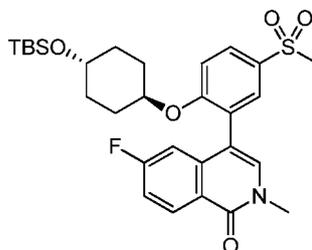
Ejemplo 186: 6-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapa 1: 6-fluoro-4-(2-fluoro-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona



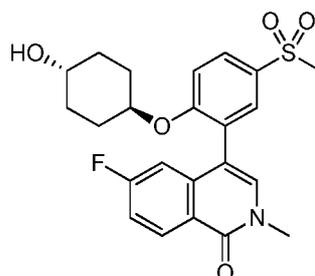
- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 174, sustituyendo 2-(2-fluoro-5-metilsulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. CLEM (M+H)⁺ = 349,9 (M+H)⁺

Etapa 2: 4-[2-[4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil]oxi-5-metilsulfonilfenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona

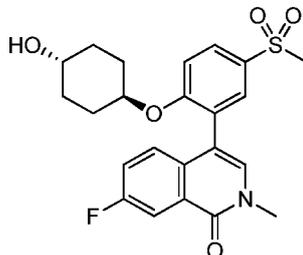


- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 180, etapa 1, sustituyendo 6-fluoro-4-(2-fluoro-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona por 4-(2-fluoro-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (M+H)⁺ = 560,3 (M+H)⁺

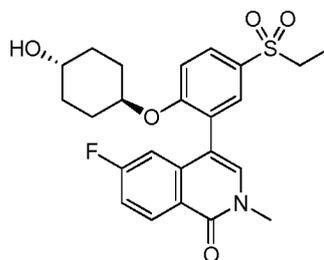
Etapa 3: 6-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



- 20 El *tert*-butil(dimetil)silil éter se desprotegió de una manera similar a la del ejemplo 180 etapa 2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,53-8,49 (m, 1 H), 7,99 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,21-7,18 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,78 (dd, J₁ = 10,0 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 4,46-4,44 (m, 1 H), 3,66-3,65 (m, 4 H), 3,10 (s, 3 H), 2,02-1,99 (m, 2 H), 1,73-1,71 (m, 2 H), 1,43-1,37 (m, 4 H). CLEM (M+H)⁺ = 446,0 (M+H)⁺

Ejemplo 187: 7-fluoro-4-[2-(trans-4-hidrox ciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

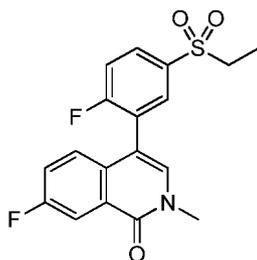
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 186, sustituyendo 4-bromo-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona por 4-bromo-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona en la etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,16-8,14 (m, 1 H), 7,99 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,28-7,27 (m, 1 H), 7,18-7,12 (m, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 4,43-4,42 (m, 1 H), 3,67-3,66 (m, 4 H), 3,10 (s, 3 H), 1,98-1,97 (m, 2 H), 1,72-1,71 (m, 2 H), 1,39-1,32 (m, 4 H). CLEM (M+H)⁺ = 446,0 (M+H)⁺

Ejemplo 188: 4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidrox ciclohexil)oxifenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 186, sustituyendo 2-(5-etilsulfonil-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por 2-(2-fluoro-5-metilsulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,53-8,50 (m, 1 H), 7,97-7,94 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,79-6,76 (m, 1 H), 4,46-4,44 (m, 1 H), 3,70-3,64 (m, 4 H), 3,16 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,00-1,88 (m, 3 H), 1,72-1,71 (m, 2 H), 1,40-1,30 (m, 7 H). CLEM (M+H)⁺ = 460,1 (M+H)⁺

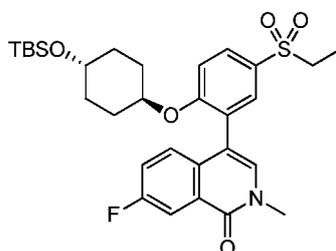
Ejemplo 189: 4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidrox ciclohexil)oxifenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapa 1: 4-(5-etilsulfonil-2-fluorofenil)-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



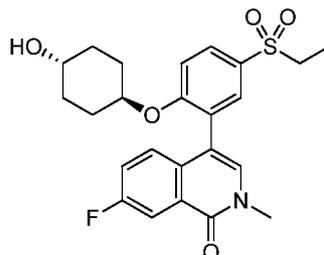
20 Una mezcla de 4-bromo-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,39 mmol), 2-(5-etilsulfonil-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (148 mg, 0,47 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,04 mmol) y K₃PO₄ (207 mg, 0,98 mmol) en dioxano (6 ml) y H₂O (1 ml) se calentó a 70 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=1:1) para dar el compuesto **12** (70 mg, rendimiento: 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)⁺ = 364,1 (M+H)⁺

Etapa 2: 4-[2-[4-(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]ciclohexil]oxi-5-etilsulfonilfenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



5 A una solución de trans-4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxociclohexan-1-ol (87 mg, 0,38 mmol) en DMF seca (2 ml) se le añadió NaH (15 mg, 0,38 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones en atmósfera de N₂ a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. Después se añadió el compuesto del título de la etapa 1 (70 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla se inactivó con H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (65 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. CLEM (M+H)⁺ = 574,3 (M+H)⁺

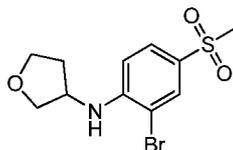
Etapa 3: 4-[5-etilsulfonyl-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



10 El *tert*-butil(dimetil)silil éter se desprotegió de una manera similar a la del ejemplo 180 etapa 2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,16 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), δ 7,96 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,32-7,29 (m, 1 H), 7,18-7,11 (m, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 4,42-4,42 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,18 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,97-1,88 (m, 3 H), 1,72-1,71 (m, 2 H), 1,40-1,32 (m, 7 H). CLEM (M+H)⁺ = 460,1 (M+H)⁺

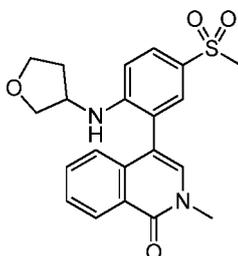
Ejemplo 190: 2-metil-4-[5-metilsulfonyl-2-(oxolan-3-ilamino)fenil]isoquinolin-1-ona

Etapa 1: N-(2-bromo-4-metilsulfonylfenil)oxolan-3-amina



15 Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-metilsulfonylbenceno (0,8 g, 3,16 mmol), oxolan-3-amina (1,38 g, 15,8 mmol) y K₂CO₃ (0,87 g, 6,32 mmol) en DMSO (15 ml) se agitó a 100 °C durante 5 h. Se enfrió a t.a. y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA= 20 50:1~3:1) para dar el compuesto del título (0,7 g, rendimiento: 69,16 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,03 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,23-4,13 (m, 1 H), 4,07-3,98 (m, 2 H), 3,96-3,87 (m, 1 H), 3,83-3,76 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,43-2,32 (m, 1 H), 1,98-1,88 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 320,0 (M+H)⁺, 322,0

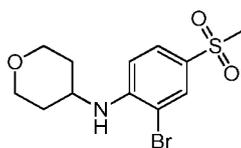
Etapa 2: 2-metil-4-[5-metilsulfonyl-2-(oxolan-3-ilamino)fenil]isoquinolin-1-ona



25 Una mezcla de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,35 mmol), el compuesto de la etapa 1 (102 mg, 0,32 mmol), K₃PO₄ (186 mg, 0,88 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,04 mmol) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se purgó 3 veces con nitrógeno y después se agitó a 70 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (56,02 mg, 30 rendimiento: 40,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,64-7,52 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 7,13-7,08 (m, 1 H), 6,78 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 5,6 Hz, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,94-3,86 (m, 1 H), 3,79-3,72 (m, 1 H), 3,72-3,64 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,58-3,49 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,32-2,18 (m, 1 H), 1,76-1,63 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 399,1 (M+H)⁺

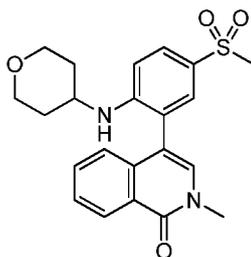
Ejemplo 191: 2-metil-4-[5-metilsulfonyl-2-(oxan-4-ilamino)fenil]isoquinolin-1-ona

35 Etapa 1: N-(2-bromo-4-metilsulfonylfenil)oxan-4-amina



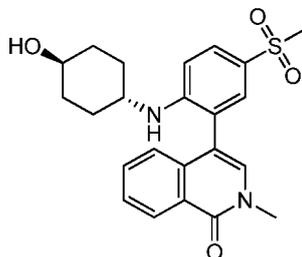
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 190, etapa 1, sustituyendo oxan-3-amina por oxolan-3-amina. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,98 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,08-3,99 (m, 2 H), 3,69-3,60 (m, 1 H), 3,60-3,52 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,10-2,02 (m, 2 H), 1,68-1,55 (m, 2 H). CLEM (M+H) $^+$ = 334,0 (M+H) $^+$, 336,0

Etapa 2: 2-metil-4-[5-metilsulfonyl-2-(oxan-4-ilamino)fenil]isoquinolin-1-ona



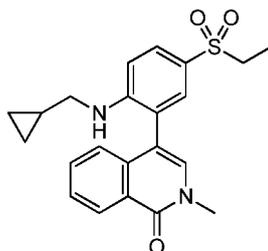
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 190, etapa 2, sustituyendo N-(2-bromo-4-metilsulfonylfenil)oxan-4-amina por N-(2-bromo-4-metilsulfonylfenil)oxolan-3-amina. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,63-7,52 (m, 2 H), 7,16-7,11 (m, 2 H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,93-3,82 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,63-3,54 (m, 1 H), 3,51-3,42 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 1,95-1,87 (m, 2 H), 1,37-1,24 (m, 1 H). CLEM (M+H) $^+$ = 413,0 (M+H) $^+$

Ejemplo 192: 4-[2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-5-metilsulfonylfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

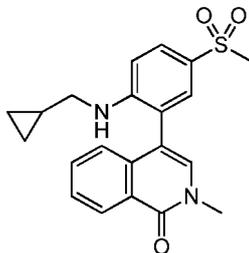


15 Una mezcla de 4-(2-fluoro-5-metilsulfonylfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona (150 mg, 0,45 mmol) y trans-4-aminociclohexan-1-ol (417 mg, 3,62 mmol) en NMP (0,2 ml) se calentó durante 20 min a 200-300 °C. El residuo de color parduzco enfriado se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (55,64 mg, 28,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,60-7,55 (m, 2 H), 7,15-7,13 (m, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,91-3,85 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,63-3,55 (m, 1 H), 3,37-3,34 (m, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 2,04-1,92 (m, 5 H), 1,44-1,35 (m, 2 H), 1,11-1,02 (m, 2 H). CLEM (M+H) $^+$ = 427,1 (M+H) $^+$

Ejemplo 193: 4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonylfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



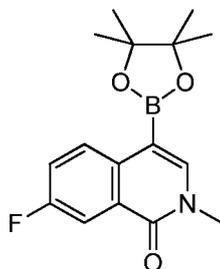
25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 190, etapa 2, sustituyendo 2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-etilsulfonylanilina por N-(2-bromo-4-metilsulfonylfenil)oxolan-3-amina. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1 H), 7,61-7,51 (m, 3 H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,32 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,09 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,01 (m, 2 H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 0,95-0,89 (m, 1 H), 0,46-0,38 (m, 2 H), 0,12-0,05 (m, 2 H). CLEM (M+H) $^+$ = 397,1 (M+H) $^+$

Ejemplo 194: 4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 190, etapa 2, sustituyendo 2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilanilina por N-(2-bromo-4-metilsulfonilfenil)oxolan-3-amina. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,54 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,60-7,55 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,24-4,23 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 3,03-2,99 (m, 2 H), 0,93-0,91 (m, 1 H), 0,45-0,37 (m, 2 H), 0,12-0,054 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 383,1 (M+H)⁺

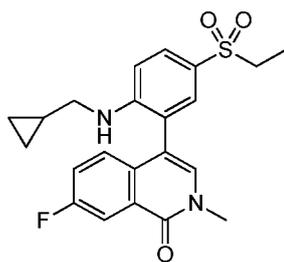
Ejemplo 195: 4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapa 1: 7-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona



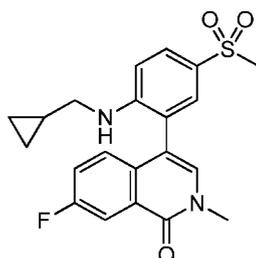
10 Una mezcla del compuesto 4-bromo-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona (1,2 g, 4,69 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,38 g, 9,37 mmol), AcOK (1,38 g, 14,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (429 mg, 0,47 mmol) y X-phos (224 mg, 0,47 mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a 70 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,8 g, rendimiento: 56,3 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 4,2 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,42-7,35 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 1,38 (s, 12 H). CLEM (M+H)⁺ = 304,1 (M+H)⁺

Etapa 2: 4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



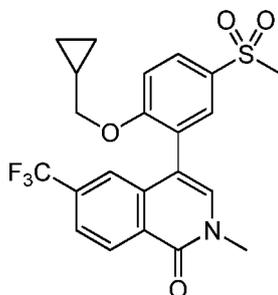
20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 193, sustituyendo 7-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,38-7,29 (m, 1 H), 7,21-7,13 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,11 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,01 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,99-0,85 (m, 1 H), 0,51-0,36 (m, 2 H), 0,17-0,02 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 415,1 (M+H)⁺

25 **Ejemplo 196:** 4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



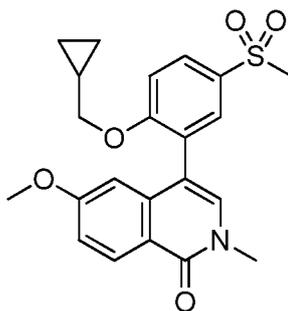
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 195, sustituyendo 2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilaniлина por 2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-etilsulfonilaniлина en la etapa 2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,19 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 - 7,30 (m, 1 H), 7,18 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 3,01 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 0,98 - 0,84 (m, 1 H), 0,51 - 0,37 (m, 2 H), 0,16 - 0,02 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 401,1 (M+H)⁺

Ejemplo 197: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(trifluorometoxi)isoquinolin-1-ona



10 Una mezcla de 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)isoquinolin-1-ona (40 mg, 0,13 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (46 mg, 0,13 mmol), K₃PO₄ (68 mg, 0,33 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,01 mmol) en dioxano (0,9 ml) y H₂O (0,09 ml) se desgasificó con N₂ durante diez minutos y después se agitó a 60 °C durante 1,6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal en columna sobre gel de sílice para dar el
15 compuesto del título (27 mg, 46 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,51 (d, J₁ = 8,4 Hz, 1 H), 8,0 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 2,5 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,72 (s, 1H), 7,39 (m, 2 H), 4,02 (m, 1 H), 3,86 (m, 1H), 3,61 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 0,90 (m, 1 H), 0,31 (m, 2 H), 0,09 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 452,2

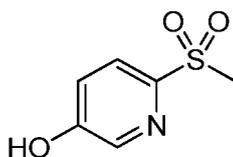
Ejemplo 198: 4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metoxi-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona



20 El compuesto del título del ejemplo 90, etapa 2 (30 mg, 0,075 mmol) en N,N-dimetilacetamida se trató con exceso de metóxido sódico al 25 % en metanol y se calentó a 85 °C hasta completar. La cromatografía sobre gel de sílice (EA al 40-80 % en hexano durante 8 min, después isocrática) dio el compuesto del título 23 mg, 0,056 mmol, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,06-0,20 (m., 2 H) 0,27-0,43 (m, 2 H) 0,83 - 1,05 (m, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,83 - 4,16 (m, 2 H) 6,47 (s, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 8,59 Hz, 1 H). CLEM: 414 (M+H)⁺
25

Ejemplo 199: 4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapas 1: 6-metilsulfonilpiridin-3-ol



Una mezcla de 6-cloropiridin-3-ol (2,00 g, 15,44 mmol), MeSO₂Na (2,36 g, 23,16 mmol), CuI (882,16 mg, 4,63 mmol), L-prolina (533,28 mg, 4,63 mmol) y K₂CO₃ (640,19 mg, 4,63 mmol) en DMSO (20 ml) se cargaron en un tubo de microondas. El tubo cerrado herméticamente se calentó a 140 °C durante 3 h con calentamiento por microondas.

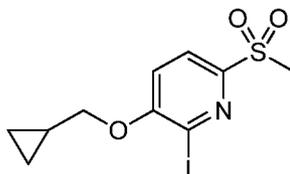
5 Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,2 g, 44,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (metanol-d₄, 400 MHz) δ 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 3,15 (s, 3 H).

10 Etapa 2: 2-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol y 4-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol



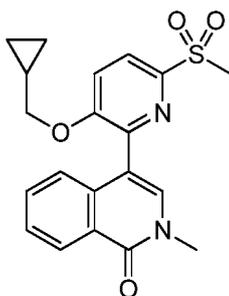
Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (3,0 g, 17,34 mmol), I₂ (6,6 g, 26,01 mmol), NaHCO₃ (2,2 g, 26,20 mmol) y KI (0,72 g, 4,34 mmol) en THF (30 ml) y H₂O (30 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar 4-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol (700,0 mg) y 2-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol (700,0 mg). 2-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,08 (s a, 1 H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,19 (s, 3 H). 4-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,0 (s a, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 3,20 (s, 3 H).

20 Etapa 3: 3-(ciclopropilmetoxi)-2-yodo-6-metilsulfonilpiridina



Una mezcla de 2-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol (500,0 mg, 1,67 mmol), bromometilciclopropano (248,4 mg, 1,84 mmol) y K₂CO₃ (461,3 mg, 33,4 mmol) en ACN (15 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (500,0 mg, 84,8 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 1,36-1,22 (m, 1 H), 0,69-0,57 (m, 2 H), 0,43-0,37 (m, 2 H). CLEM: 354,0 (M+1)⁺

Etapa 4:

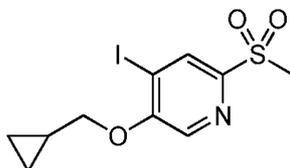


30 Una mezcla de 3-(ciclopropilmetoxi)-2-yodo-6-metilsulfonilpiridina (140,0 mg, 0,40 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (136,5 mg, 0,48 mmol), K₃PO₄ (252,7 mg, 1,19 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (29,2 mg, 0,04 mmol) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 70 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (81,0 mg, 53,1 %). RMN ¹H

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8,33 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,67 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 1,10-0,98 (m, 1 H), 0,45-0,37 (m, 2 H), 0,23-0,17 (m, 2 H). CLEM: 385,1 (M+1)⁺

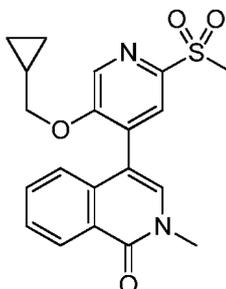
Ejemplo 200: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpiridin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

5 Etapa 1: 5-(ciclopropilmetoxi)-4-yodo-2-metilsulfonilpiridina



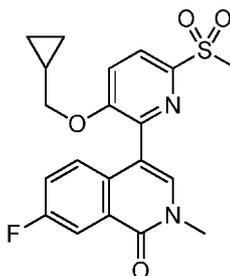
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 199, etapa 3, sustituyendo 4-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol por 2-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,35 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 4,20 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 1,36-1,25 (m, 1 H), 0,67-0,58 (m, 2 H), 0,44-0,37 (m, 2 H). CLEM: 354,0 (M+1)⁺

10 Etapa 2: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpiridin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



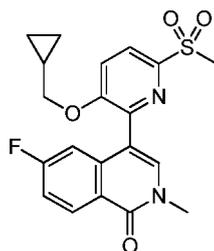
15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 199, etapa 4, sustituyendo 5-(ciclopropilmetoxi)-4-yodo-2-metilsulfonilpiridina por 3-(ciclopropilmetoxi)-2-yodo-6-metilsulfonilpiridina. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,70-7,66 (m, 2 H), 7,57-7,54 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,12 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 1,05-0,92 (m, 1 H), 0,43-0,27 (m, 2 H), 0,18-0,10 (m, 2 H). CLEM: 385,1 (M+1)⁺

Ejemplo 201: 4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



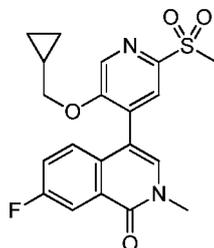
20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 199, etapa 4, sustituyendo 7-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,65-7,45 (m, 2 H), 4,01 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 1,11-0,98 (m, 1 H), 0,48-0,35 (m, 2 H), 0,27-0,15 (m, 2 H). CLEM: 403,1 (M+1)⁺

Ejemplo 202: 4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



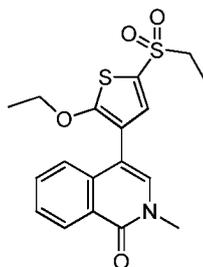
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 199, etapa 4, sustituyendo 6-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,37 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,45-7,36 (td, J₁ = 10,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J₁ = 10,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 4,03 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 1,15-1,03 (m, 1 H), 0,48-0,39 (m, 2 H), 0,28-0,20 (m, 2 H). CLEM: 403,1 (M+1)⁺

Ejemplo 203: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpiridin-4-il]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



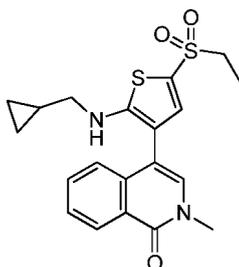
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 200, etapa 2, sustituyendo 7-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,62-7,55 (td, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 5,2 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 1,11-0,99 (m, 1 H), 0,46-0,39 (m, 2 H), 0,24-0,18 (m, 2 H). CLEM: 403,2 (M+1)⁺

Ejemplo 204: 4-(2-etoxi-5-etilsulfoniltiofen-3-il)-2-metilisoquinolin-1-ona



20 Una mezcla de 3-bromo-2-etoxi-5-etilsulfoniltiofeno (18,0 mg, 0,06 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (24 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄ (42 mg, 0,20 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0,008 mmol) en dioxano (0,5 ml) y H₂O (0,05 ml) se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió después sobre agua (6 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (10,5 mg, 46 %). RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 1,24 (m, 6 H). CLEM: 378,05 (M+1)⁺

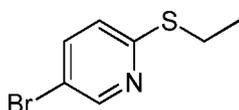
Ejemplo 205: 4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfoniltiofen-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 204, sustituyendo 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)-5-etilsulfonil tiofen-2-amina por 3-bromo-2-etoxi-5-etilsulfonil tiofen. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,53 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,5 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,91 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,25 (m, 2 H), 2,95 (m, 2H), 1,20 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 3 H), 1,05 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,18 (m, 2 H). CLEM: 403,1 (M+1)⁺

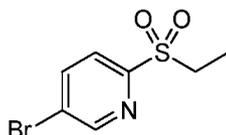
Ejemplo 206: 4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-etilsulfonilpiridin-2-il]-2-metilisquinolin-1-ona

Etapa 1: 5-bromo-2-etilsulfanilpiridina



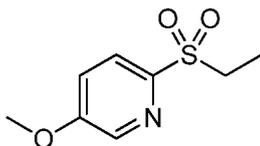
10 A una solución de 2,5-dibromopiridina (25 g, 105,5 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaSEt (13,3 g, 158,3 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 18 h. Después se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA= 20:1~10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (21 g rendimiento: 91,3 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,49 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 0,4 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 0,8 Hz, 1 H), 3,16 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,38 (t, 3 H). CLEM: 217,8 (M+1)⁺; 219,8

Etapa 2: 5-bromo-2-etilsulfonilpiridina



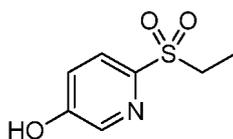
20 A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (21 g, 96,3 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió m-CPBA (58,2 g, 289 mmol, 85 % de pureza) lentamente a 0 °C y después se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₃ ac. sat. (200 ml) y después se extrajo con DCM (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 22 g del compuesto del título en bruto (~90 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz), 3,43 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 249,8 (M+1)⁺; 251,8

Etapa 3: 2-etilsulfonil-5-metoxipiridina



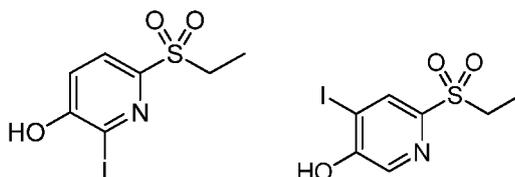
30 A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (21 g, 84 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió MeONa (11,3 g, 210 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Esta se calentó después a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con isopropil éter y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,5 g, rendimiento, 23 % dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 3,38 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Etapa 4: 6-etilsulfonilpiridin-3-ol

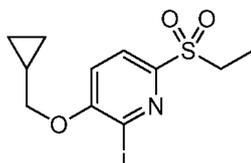


- 5 El compuesto del título de la etapa 3 (4,5 g, 22,4 mmol) y clorhidrato de piridinio (26 g, 224 mmol) se calentó a 160 °C durante 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3 g, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,87 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 3,82 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,72 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 187,9 (M+1)⁺

Etapa 5: 6-etilsulfonyl-2-yodopiridin-3-ol y 6-etilsulfonyl-4-yodopiridin-3-ol

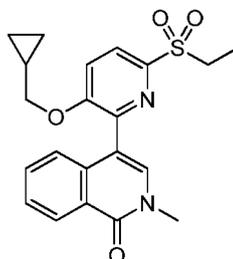


- 10 A una solución del compuesto del título de la etapa 4 (3 g, 16 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y H₂O (20 ml) se le añadió KI (662 mg, 4 mmol) y yodo (6,1 g, 24 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 hora y después se calentó a 60 °C durante otras 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar el THF. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por CLAR prep. para proporcionar 6-etilsulfonyl-2-yodopiridin-3-ol y 6-etilsulfonyl-4-yodopiridin-3-ol en forma de sólidos de color blanco. 6-etilsulfonyl-2-yodopiridin-3-ol: RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,30 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz 3 H). CLEM: 313,8 (M+1)⁺; 6-etilsulfonyl-4-yodopiridin-3-ol: RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1 H), 3,31 (c, J = 7,2 Hz, 2 H, superpuesto con el pico de disolvente), 1,10 (t, J = 7,2 Hz 3 H). CLEM: 313,8 (M+1)⁺
- 20 Etapa 6: 3-(ciclopropilmetoxi)-6-etilsulfonyl-2-yodopiridina



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 199, etapa 3, sustituyendo 6-etilsulfonyl-2-yodopiridin-3-ol por 2-yodo-6-metilsulfonylpiridin-3-ol. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz 1 H), 4,02 (d, J = 6,8 Hz 2 H), 3,40 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,38-1,26 (m, 4 H), 0,77-0,73 (m, 2 H), 0,49-0,46 (m, 2 H). CLEM: 367,8 (M+1)⁺

Etapa 7: 4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-etilsulfonylpiridin-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

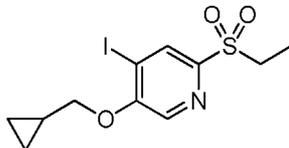


- 30 A una solución del compuesto del título de la etapa 6 (45 mg, 0,12 mmol) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,16 mmol) en dioxano (2,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,013 mmol) y K₃PO₄ (86 mg, 0,4 mmol) en una porción a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 12 horas a 90 °C en atmósfera de N₂. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (16 mg, rendimiento: 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz 1 H), 7,61-7,56 (m, 1 H), 7,53-7,49 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz 1 H), 3,92 (d, J = 7,2 Hz 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,41 (c,
- 35

J = 6,8 Hz, 2 H), 1,33 (t, 3 H), 1,08-1,02 (m, 1 H), 0,54-0,48 (m, 2 H), 0,22-0,21 (m, 2 H). CLEM: 399,1 (M+1)⁺

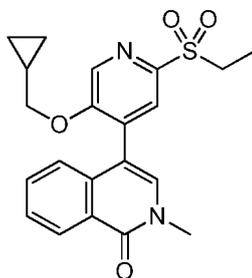
Ejemplo 207: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etilsulfonilpiridin-4-il]-2-metilisquinolin-1-ona

Etapa 1: 5-(ciclopropilmetoxi)-2-etilsulfonil-4-yodopiridina



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 199, etapa 3, sustituyendo 6-etilsulfonil-4-yodopiridin-3-ol por 2-yodo-6-metilsulfonilpiridin-3-ol. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,48 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 4,12 (d, J = 6,8 Hz 2 H), 3,37 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,39-1,27 (m, 4 H), 0,76-0,73 (m, 2 H), 0,48-0,46 (m, 2 H). CLEM: 367,8 (M+1)⁺

Etapa 2: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etilsulfonilpiridin-4-il]-2-metilisquinolin-1-ona

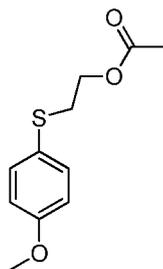


- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 206, etapa 7, sustituyendo 6-etilsulfonil-4-yodopiridin-3-ol por 3-(ciclopropilmetoxi)-6-etilsulfonil-2-yodopiridina. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,54-8,52 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,63-7,58 (m, 1 H), 7,56-7,52 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz 1 H), 4,01 (d, J = 7,2 Hz 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,44 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,36 (t, 3 H), 1,09-1,05 (m, 1 H), 0,50-0,48 (m, 2 H), 0,19-0,18 (m, 2 H). CLEM: 399,1 (M+1)⁺

15

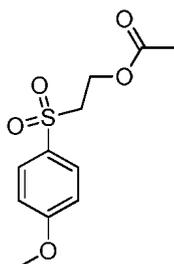
Ejemplo 208: 4-[5-(2-hidroxi-etilsulfonil)-2-metoxifenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona

Etapa 1: acetato de 2-(4-metoxifenil)sulfaniletilo



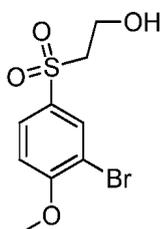
- 20 4-metoxibenceno-1-tiol (15,7 g, 0,11 mol), 2-bromoacetato de etilo (18,8 g, 0,11 mol) y K₂CO₃ (46,6 g, 0,34 mol) en acetona (200 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la mezcla se filtró. Después de tratamiento de extracción con CH₂Cl₂ y cromatografía sobre gel (PE: EA = 1:0 ~ 10:1) se obtuvo el compuesto del título (21,1 g, 83,3 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40 (dd, J₁ = 6,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 2 H), 6,86 (dd, J₁ = 6,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 2 H), 4,18 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,03 (s, 3 H). CLEM: 139,0 (M-87)⁺

- 25 Etapa 2: acetato de 2-(4-metoxifenil)sulfoniletilo



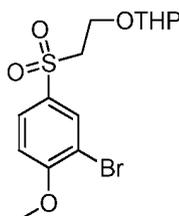
- 5 Se añadió m-CPBA (80,3 g, 467 mmol) al compuesto del título de la etapa 1 (21,1 g, 93,4 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml). Después de agitar a t.a. durante 12 h, la mezcla se sometió a tratamiento de extracción con CH₂Cl₂ y a cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 1:0 ~ 1:1) para dar el compuesto del título (20,0 g, 83,3 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,85 (dd, J₁ = 6,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 2 H), 7,04 (dd, J₁ = 6,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 2 H), 4,39 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,43 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 1,89 (s, 3 H). CLEM: 280,9 (M+Na)⁺

Etapa 3: 2-(3-bromo-4-metoxifenil)sulfoniletanol



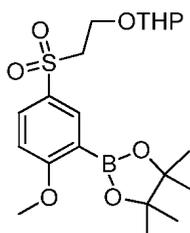
- 10 Se le añadió Br₂ (25 g, 155,0 mmol) gota a gota durante 30 min al compuesto del título de la etapa 2 (8,0 g, 31,0 mmol) en ácido acético (100 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a 50 °C durante 12 h. Se añadió Na₂SO₃ acuoso (200 ml) y el pH se ajustó a 8 con NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se sometió tratamiento de extracción con EA y cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 1:0 ~ 1:1) para dar el compuesto del título (2,7 g, 27,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,05-4,00 (m, 5 H), 3,34-3,67 (m, 3 H). CLEM: 316,9, 318,9 (M+Na)⁺

- 15 Etapa 4: 2-[2-(3-bromo-4-metoxifenil)sulfoniletoksi]oxano



- 20 Al compuesto del título de la etapa 3 (1,0 g, 3,4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (1,4 g, 17,0 mmol) seguido de p-toluensulfonato de piridinio (64,6 mg, 0,34 mmol). Después de agitar a t.a. 12 h, la mezcla se sometió a tratamiento de extracción con CH₂Cl₂ y a cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 1:0 ~ 5:1) para dar el compuesto del título (1,1 g, 85,6 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,51 (dd, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 4,09-4,03 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,84-3,79 (m, 1 H), 3,79-3,74 (m, 1 H), 3,50-3,46 (m, 1 H), 3,45-3,42 (m, 2 H), 1,58-1,37 (m, 6 H). CLEM: 401,0, 403,0 (M+Na)⁺.

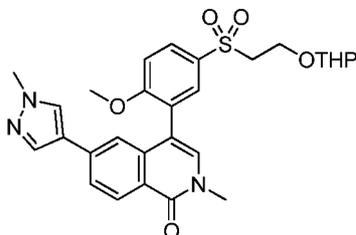
Etapa 5: 2-[2-metoxi-5-[2-(oxan-2-iloxi)etil]sulfonil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



- 25 El compuesto del título de la etapa 4 (700 mg, 1,8 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (938 mg, 3,6 mmol) Pd(dppf)Cl₂ (263 mg, 0,36 mmol) y AcOK (1,05 g, 10,8 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se agitaron a 70 °C durante 12 h. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 1:0 ~ 1:1) se

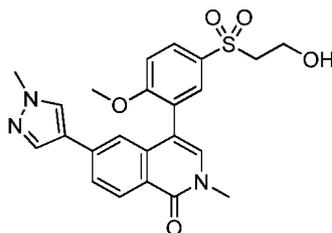
obtuvo el compuesto del título (300 mg, 39,2 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,52 (t, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,08-4,01 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,82-3,74 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 1,58-1,42 (m, 6 H), 1,35 (s, 12 H). CLEM: 343,0 (M+H-THP)⁺.

5 Etapa 6: 4-[2-metoxi-5-[2-(oxan-2-iloxi)etilsulfonil]fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



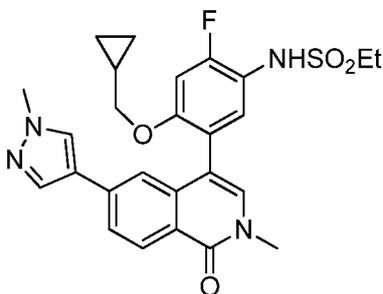
10 El compuesto del título de la etapa 5 (325 mg, 0,76 mmol), el compuesto del título del ejemplo 41, etapa 2 (201 mg, 0,64 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0,08 mmol) y AcOK (125 mg, 1,28 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se calentaron a 70 °C durante 12 h. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 5:1~0:1) se obtuvo el compuesto del título (80 mg, 23,6 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,58-7,69 (m, 2 H), 7,14-7,18 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 4,50 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 4,06-4,15 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,84-3,90 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,71-3,80 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,49 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,41-3,47 (m, 1 H), 1,25-1,67 (m, 6 H). CLEM: 538,2 (M+H)⁺; 454,1 (M+H-THP)⁺.

Etapa 7: 4-[5-(2-hidroxiethylsulfonil)-2-metoxifenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



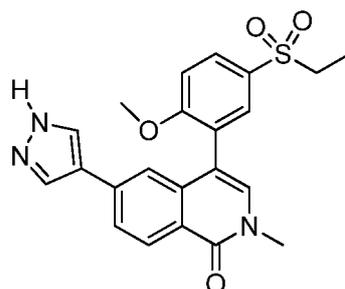
15 El compuesto del título de la etapa 6 (80 mg, 0,15 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (59 mg, 0,31 mmol) en DCM (2 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la purificación por CCF prep. (DCM: MeOH = 10:1), se obtuvo el compuesto del título (16,47 mg, 24,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,59-7,62 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,03-4,11 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,16 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 2,72 (t, J = 6,4 Hz, 1 H). CLEM: 454,1 (M+H)⁺

20 **Ejemplo 209:** N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluoro-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]jetanosulfonamida



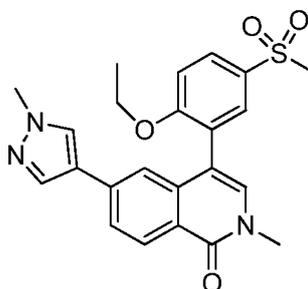
25 El compuesto del título se preparó en 4 etapas de una manera similar a la del ejemplo 86 excepto porque se sustituyó el alcóxido de ciclopropilmetanol por metóxido sódico en la etapa 1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,46 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,27-7,25 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,97-3,96 (m, 2 H, superpuesto con el pico de disolvente), 3,85 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,13-3,07 (m, 2 H), 1,30-1,26 (m, 2 H), 0,91-0,90 (m, 1 H), 0,27-0,22 (m, 2 H), 0,04-0,09 (m, 2 H). CLEM: 511,1 (M+1)⁺

30 **Ejemplo 210:** 4-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-2-metil-6-(1H-pirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



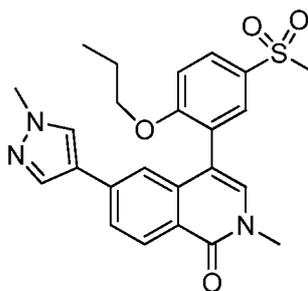
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 79 usando 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (s, 2 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 7,75-7,79 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,31 (c, J = 7,2, 2 H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 424,0 (M+1)⁺

Ejemplo 211: 4-(2-etoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona



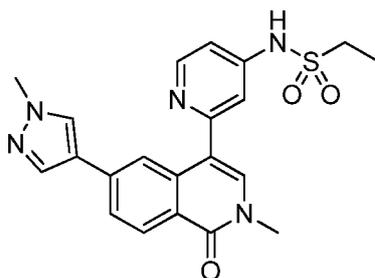
Se preparó 2-(2-etoxi-5-metanosulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 90, etapa 1 y se acopló al compuesto del título del ejemplo 41, etapa 2, de una manera similar a la del ejemplo 90, etapa 2, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,06-8,02 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 438,1 (M+1)⁺

Ejemplo 212: 2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-4-(5-metilsulfonil-2-propoxifenil)isoquinolin-1-ona



Se preparó 2-(5-metanosulfonil-2-propoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 90, etapa 1 y se acopló al compuesto del título del ejemplo 41, etapa 2, de una manera similar a la del ejemplo 90, etapa 2, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (s, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,00 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 1,56 (m, 2 H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 452,0 (M+1)⁺

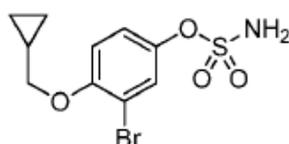
Ejemplo 213: N-[2-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]piridin-4-il]jetanosulfonamida



5 El compuesto del título se preparó después de sulfonar 2-cloropiridin-4-amina con cloruro de etanosulfonilo y el producto resultante se acopló al compuesto del título del ejemplo 46, etapa 2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,65 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,01-7,73 (m, 4 H), 7,37 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 424,0 (M+1)⁺

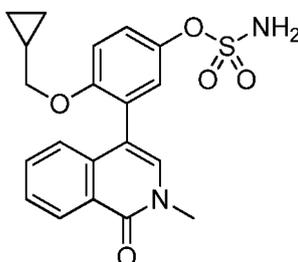
Ejemplo 214: [4-(ciclopropilmetoxi)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]sulfamato

Etapa 1: [3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfamato



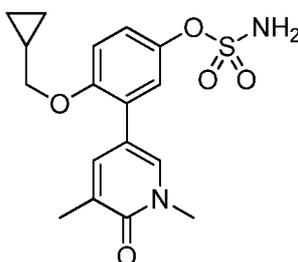
10 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenol (970 mg, 4,0 mmol) y cloruro de sulfamoilo (1,95 g, 16,0 mmol) en DMA (15 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 h. El tratamiento de extracción con EA y agua dieron el compuesto del título (1,0 g, rendimiento: 78,0 %) que se usó sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,28 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,89 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,35-1,25 (m, 1 H), 0,70-0,63 (m, 2 H), 0,43-0,36 (m, 2 H). CLEM: 322,0 (M+1)⁺.

Etapa 2: [4-(ciclopropilmetoxi)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]sulfamato



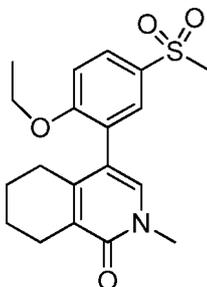
15 El compuesto del título de la etapa 1 (300 mg, 0,935 mmol), el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1 (293 mg, 1,028 mmol), K₃PO₄ (595 mg, 2,805 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (15 mg) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se calentaron a 70 °C durante 18 h en atmósfera de N₂ después de lo cual se descubrió que el grupo sulfamoilo se había escindido en el fenol. La purificación por CLAR dio el fenol (59 mg, 0,184 mmol) que se trató otra vez con cloruro de sulfamoilo (100 mg, 0,87 mmol) en DMA (3 ml) de una manera similar a la etapa 1. La CLAR preparativa dio el compuesto del título (64,21 mg, rendimiento: 87,02 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,30-7,27 (m, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,82-3,73 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 1,03-1,90 (m, 1 H), 0,45-0,32 (m, 2 H), 0,13-0,03 (m, 2 H). CLEM: 401,0 (M+1)⁺

25 **Ejemplo 215:** [4-(ciclopropilmetoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]sulfamato



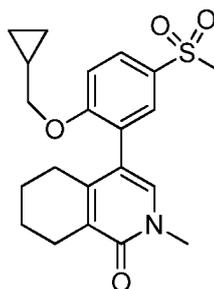
El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 214, etapa 2 excepto porque se sustituyó 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2(1H)-piridinona por el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,23-7,18 (m, 2 H), 6,92-6,87 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,84 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,25-1,17 (m, 1 H), 0,66-0,59 (m, 1 H), 0,36-0,29 (m, 1 H). CLEM: 365,1 (M+1)⁺

Ejemplo 216: 4-(2-etoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona



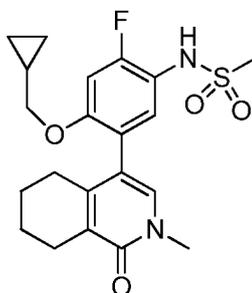
Se preparó 2-bromo-1-etoxi-4-metanosulfonilbenceno de una manera similar a la del ejemplo 46, etapa 1 excepto porque se sustituyó yodoetano por (clorometil)ciclopropano. El compuesto del título del ejemplo 163, etapa 3 y 2-bromo-1-etoxi-4-metanosulfonilbenceno se hicieron reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 2, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,92 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,70-2,60 (m, 2 H), 2,33-2,18 (m, 2 H), 1,65-1,61 (m, 4 H), 1,45-1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 362,0 (M+H)⁺

Ejemplo 217: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona



El compuesto del título del ejemplo 163, etapa 3 y 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonilbenceno se hicieron reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 2, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,92 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92-3,87 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,70-2,60 (m, 2 H), 2,40-2,30 (m, 2 H), 1,77-1,64 (m, 4 H), 1,21-1,17 (m, 1 H), 0,63-0,61 (m, 2 H), 0,29-0,27 (m, 2 H). CLEM: 388,1 (M+H)⁺

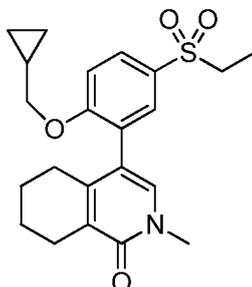
Ejemplo 218: N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluoro-5-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida



N-[5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluorofenil]metanosulfonamida se preparó en 3 etapas de una manera similar a la del ejemplo 86 excepto porque el alcóxido de ciclopropilmetanol se sustituyó por metóxido sódico en la etapa 1 y el cloruro de metanosulfonilo se sustituyó por cloruro de etanosulfonilo en la etapa 3. El compuesto del título del ejemplo 163, etapa 3 y N-[5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluorofenil]metanosulfonamida se hicieron reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 2, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 1 H), 3,76-3,75 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 2,70-2,60 (m, 2 H), 2,36-2,17 (m, 2 H), 1,80-1,70 (m, 2 H), 1,69-1,64 (m, 2 H), 1,20-1,10 (m, 1 H), 0,60-0,50 (m, 2 H), 0,27-0,25

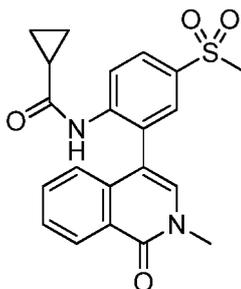
(m, 2 H). CLEM: 421,1 (M+H)⁺

Ejemplo 219: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona



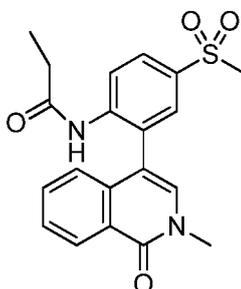
5 Se preparó 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-(etanosulfonil)benceno de una manera similar a la del ejemplo 79, etapa 3 excepto porque el alcóxido de ciclopropilmetanol se sustituyó por metóxido sódico. El compuesto del título del ejemplo 163, etapa 3 y 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-(etanosulfonil)benceno se hicieron reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 2, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,83 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,02-3,90 (m, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,29-3,23 (m, 2 H), 2,49-2,44 (m, 4 H), 1,61-1,50 (m, 4 H), 1,15-1,08 (m, 5 H), 0,53-0,51 (m, 2 H), 0,29-0,27 (m, 2 H). CLEM: 402,0 (M+H)⁺

Ejemplo 220: N-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-4-metilsulfonilfenil]ciclopropanocarboxamida



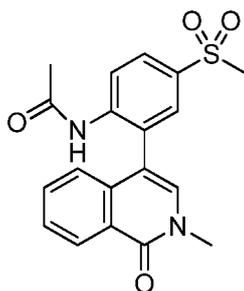
15 Se acopló 2-bromo-4-metanosulfonilaniolina al compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1, de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 2. El producto resultante se hizo reaccionar con cloruro de ciclopropanocarbonilo usando diisopropiletilamina en THF para preparar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,38 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 3 H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,25 (m, 3 H), 1,64 (s a, 1 H), 0,52 - 0,75 (m, 4 H). CLEM: 397,0 (M+1)⁺

Ejemplo 221: N-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-4-metilsulfonilfenil]propanamida



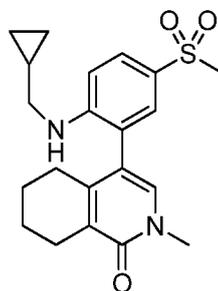
20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el ejemplo 220 excepto porque se sustituyó cloruro de propanoilo por cloruro de ciclopropanocarbonilo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,55-7,65 (m, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,01-7,20 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 2,00-2,21 (m, 2 H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 385,0 (M+1)⁺

Ejemplo 222: N-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-4-metilsulfonilfenil]acetamida



Se preparó el compuesto del título de la misma manera que en el ejemplo 220 excepto porque se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de ciclopropanocarbonilo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,62-7,67 (m, 1 H), 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,07-7,10 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,10 (s, 3 H), 1,96 (s, 3 H). CLEM: 371,0 (M+1)⁺

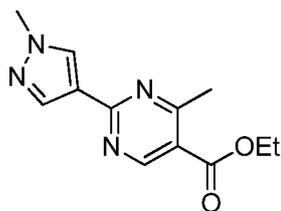
Ejemplo 223: 4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonylfenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona



El compuesto sulfonilo del ejemplo 194 se acopló como se describe en el ejemplo 163 para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,89 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3 H), 3,04-3,02 (m, 5 H), 2,67-2,62 (m, 2 H), 2,26-2,24 (m, 2 H), 1,78-1,76 (m, 2 H), 1,75-1,74 (m, 2 H), 1,05-1,02 (m, 1 H), 0,58-0,54 (m, 2 H), 0,23-0,21 (m, 2 H). CLEM: 387,0 (M+H)⁺

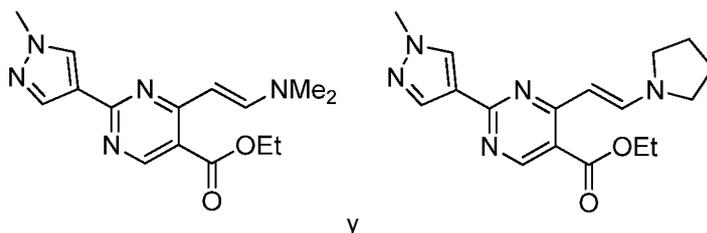
Ejemplo 224: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

Etapla 1: 4-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo



2-cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 5,0 mmol), 1-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,24 g, 6,0 mmol), se calentaron K₃PO₄ (3,18 mg, 15,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (100 mg) en dioxano (15 ml) y H₂O (3 ml) a 120 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. La cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=3:1 a 1:1) dio el compuesto del título (72 mg, rendimiento: 32,0 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 4,40 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 247,1 (M+1)⁺.

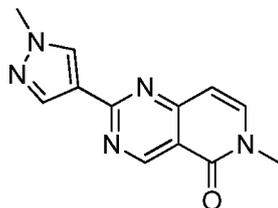
Etapla 2: 4-[(E)-2-(dimetilamino)etenil]-2-(1-metilpirazol-4-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo y 2-(1-metilpirazol-4-il)-4-[(E)-2-pirrolidin-1-iletetil]pirimidin-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título de la etapa 1 (800 mg, 3,22 mmol), DMF-DMA (15,0 ml) y pirrolidina (3,0 ml) se calentaron a

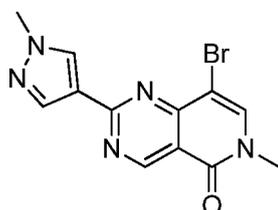
120 °C durante 5 h. El tratamiento de extracción con EA dio una mezcla de los compuestos del título (500 mg, ~70:30 por CLEM) que se usaron sin purificación. CLEM: 328,1 (M+1)⁺.

Etapas 3: 6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



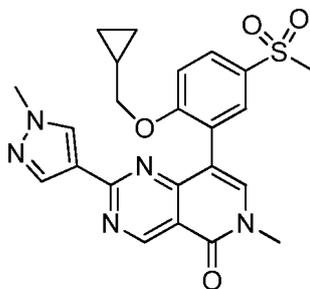
- 5 La mezcla de los compuestos del título de la etapa 2 (500 mg) se trató con metilamina etanólica (15 ml, CH₃NH₂ al 30 % en EtOH) y se calentó a 80 °C durante 5 h. Después de concentrar, los sólidos resultantes se trituraron con hexano (10 ml) y se recogieron para dar el compuesto del título (220 mg, 55,0 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,57 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H). CLEM: 242,0 (M+1)⁺.

10 Etapas 4: 8-bromo-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



- 15 El compuesto del título de la etapa 3 (220 mg, 0,912 mmol) y Br₂ (146 mg, 0,912 mmol) en HOAc (15 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (150 ml) y el sólido resultante se recogió y se trituró con DCM: PE=10:1 (10 ml) para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 69,0 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,54 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H).

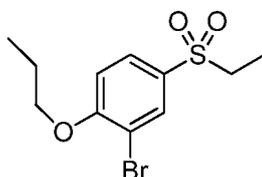
Etapas 5: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



- 20 El compuesto del título de la etapa 4 (200 mg, 0,627 mmol), el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1 (266 mg, 0,752 mmol), se calentaron K₃PO₄ (400 mg, 1,881 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg) en dioxano (4 ml) y H₂O (1 ml) a 70 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. Después de la CLAR preparativa, se obtuvo el compuesto del título (104,5 mg, 35,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,64 (s, 1 H), 8,24-8,18 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,96 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,91 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 1,13-1,01 (m, 1 H), 0,54-0,44 (m, 2 H), 0,21-0,14 (m, 1 H). CLEM: 466,1 (M+1)⁺

25 **Ejemplo 225:** 8-(5-etilsulfonil-2-propoxifenil)-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

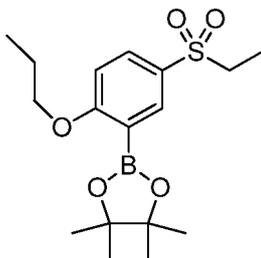
Etapas 1: 2-bromo-4-etilsulfonil-1-propoxibenceno



A una solución de n-propanol (224 mg, 3,74 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (112 mg, 2,80 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, Se añadió 2-bromo-4-(etanosulfonil)-1-fluorobenceno (500 mg, 1,87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La adición de NH₄Cl saturado (10 ml) seguido de tratamiento de extracción con EA dio el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 52,3 %) que se usó directamente.

5

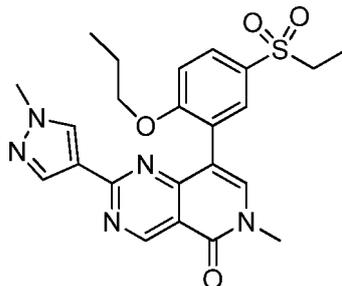
Etapas 2: 2-(5-etilsulfonil-2-propoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



El compuesto del título de la etapa 1 (300 mg, 0,98 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (622 mg, 2,45 mmol), KOAc (288 mg, 2,94 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,10 mmol) y X-Phos (62 mg, 0,13 mmol) en dioxano (5 ml) se purgaron con Ar y se calentaron a 70 °C durante 12 h. El tratamiento de extracción con CH₂Cl₂ y la cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=20:1~5:1) dieron el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 57,7 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,13 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,02 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,13 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,89 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,36-1,25 (m, 15 H), 1,12 (t, J = 6,8 Hz, 3 H). CLEM: 272,9 (M+1)⁺.

10

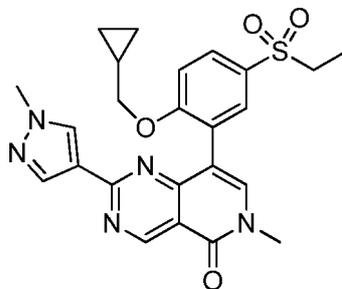
15 Etapas 3: 8-(5-etilsulfonil-2-propoxifenil)-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



El compuesto del título de la etapa 2 (60 mg, 0,17 mmol), el compuesto del título del ejemplo 224, etapa 4 (64 mg, 0,20 mmol), K₃PO₄ (108 mg, 0,51 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) en dioxano (8 ml) se purgaron con N₂ y se calentaron a 70 °C durante 18 h. El tratamiento de extracción con CH₂Cl₂ y la CLAR preparativa dieron el compuesto del título (66,11 mg, rendimiento: 83,3 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,64 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,96 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,03-3,95 (m, 5 H), 3,67 (s, 3 H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,67-1,60 (m, 2 H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 468,2 (M+1)⁺

20

Ejemplo 226: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

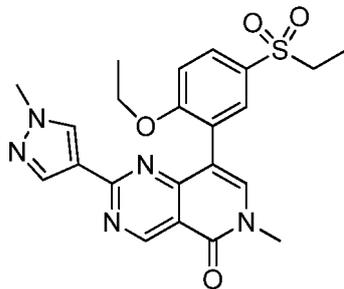


25

El compuesto del título se preparó en tres etapas de una manera similar a la del ejemplo 225 excepto porque se sustituyó ciclopropilmetanol por n-propanol en la etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,64 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,92 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,90 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,08-1,06 (m, 1 H), 0,52-0,47 (m, 2 H), 0,21-0,17 (m, 2 H). CLEM: 480,2 (M+H)⁺

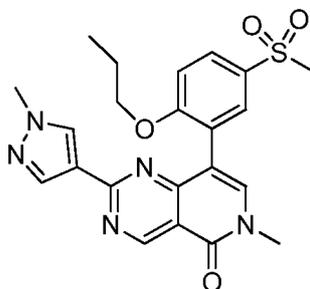
30

Ejemplo 227: 8-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



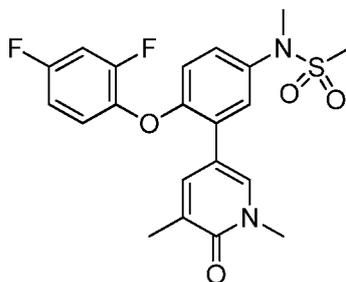
5 El compuesto del título se preparó en tres etapas de una manera similar a la del ejemplo 225 excepto porque se sustituyó etanol por n-propanol en la etapa 1. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,64 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,13 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,17 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,81 (t, J = 6,8 Hz, 3 H). CLEM: 454,1 (M+H) $^+$

Ejemplo 228: 8-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



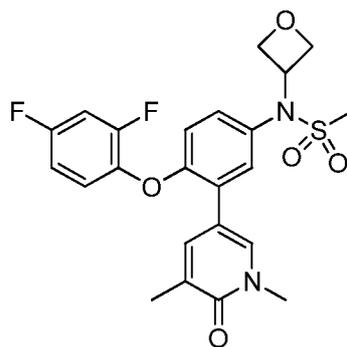
10 Se preparó 2-bromo-4-metilsulfonil-1-propoxibenceno de una manera similar a la del ejemplo 46, etapa 1 excepto porque se sustituyó 1-cloropropano por (clorometil)ciclopropano y el producto resultante se usó para preparar 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilsulfonil-2-propoxifenil)-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 225, etapa 2, que se usó después para preparar el compuesto del título de una manera similar a la del ejemplo 225, etapa 3. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,64 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,99 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 1,67-1,61 (m, 2 H), 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 454,1 (M+H) $^+$

Ejemplo 229: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]-N-metilmetanosulfonamida



20 El compuesto del título del ejemplo 102 (56 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,2 ml) se trató con NaH (dispersión al 60 % en aceite, 6 mg, 0,16 mmol). Después de aproximadamente 15 min, se añadió yoduro de metilo (0,012 ml, 0,2 mmol). Después de completar la reacción, la cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (55 mg, 0,13 mmol) en forma de un sólido de color crema. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,96 - 2,17 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,49 (s, 3 H) 6,82 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,21 - 7,40 (m, 3 H) 7,40 - 7,54 (m, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,82 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) CLEM (M+H) $^+$ 435

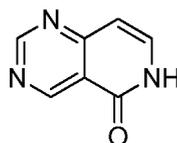
Ejemplo 230: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]-N-(oxetan-3-il)metanosulfonamida



5 El compuesto del título del ejemplo 102 (46 mg, 0,11 mmol), Cs₂CO₃ (150 mg, 0,46 mmol), KI (10 mg, 0,06 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (30 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,9 ml) se sometieron a calentamiento con microondas a 130 °C durante 2 h. Se añadió más 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (65 mg, 0,29 mmol) y Cs₂CO₃ (126 mg, 0,39 mmol) y se reanudó el calentamiento con microondas a 130 °C durante 2 h más. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA) para dar el compuesto del título (20 mg, 0,04 mmol) en forma de sólidos de color crema con un 38 % de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,03 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,50 (s, 3 H) 4,41 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 4,58 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 5,30 (quint., J = 7,01 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,06 - 7,20 (m, 1 H) 7,22 - 7,35 (m, 2 H) 7,39 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,43 - 7,57 (m, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,83 (d, J = 2,27 Hz, 1 H). CLEM (M+H)⁺ 477

Ejemplo 231: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

Etapa 1: 6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



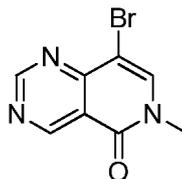
15 En atmósfera de N₂, se calentaron 3-oxobutanoato de etilo (40,12 g, 0,31 mol) y 1,3,5-triazina (25,00 g, 0,31 mol) en EtOH seco (90 ml) a 80 °C durante 2 h, se añadió EtONa (8,39 g, 0,12 mol) y el calentamiento continuó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se añadió agua (300 ml). La acidificación con HCl concentrado (50 ml) dio como resultado un precipitado que se recogió, se lavó con acetona fría (20 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,20 g, rendimiento: 2,6 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,92 (s a, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 7,72 (dd, J₁=7,6 Hz, J₂=6,4 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

20 Etapa 2: 8-bromo-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



25 Al compuesto del título de la etapa 1 (200 mg, 1,36 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NBS (242 mg, 1,36 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 2 h y después se concentró y se trató con acetona (20 ml). El sólido resultante se recogió para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento: 71,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12,25 (s a, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 9,42 (s, H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1 H).

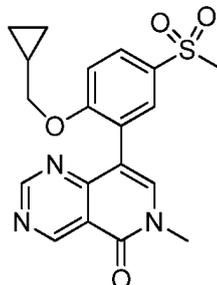
Etapa 3: 8-bromo-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



30 Se añadió hidruro sódico (21 mg, 0,53 mmol, 60 % en aceite mineral) al compuesto del título de la etapa 2 (100 mg, 0,44 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Después de agitar 0,5 h, se añadió MeI (126 mg, 0,88 mmol) y la agitación continuó a 0 °C durante 2 h. Después del tratamiento de extracción con EA, se obtuvo el compuesto del título (80 mg,

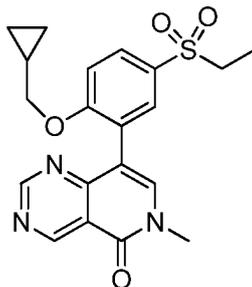
rendimiento: 75,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,47 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 3,54 (s, 3 H). CLEM: 240,0, 242,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



- 5 El compuesto del título de la etapa 3 (100 mg, 0,42 mmol), el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1 (147 mg, 0,42 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (62 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄ (221 mg, 1,04 mmol) en dioxano (4 ml) y H₂O (0,5 ml) se purgaron con N₂ y se calentaron a 100 °C durante 18 h. Después del tratamiento de extracción con CH₂Cl₂, cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=2:1~0:1) y CLAR preparativa, se obtuvo el compuesto del título (54,57 mg, rendimiento: 34,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,54 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,93 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,4 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 0,94-0,92 (m, 1 H), 0,35-0,30 (m, 2 H), 0,10-0,06 (m, 2 H). CLEM: 386,0 (M+H)⁺
- 10

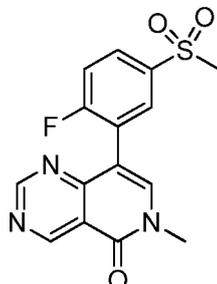
Ejemplo 232: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



- 15 Se hizo reaccionar 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, como se preparó en el ejemplo 226, con el compuesto del título del 231, etapa 3, de una manera similar a la de 231, etapa 4, para dar el compuesto del título. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,54 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,88 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,4 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,27 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,94-0,93 (m, 1 H), 0,34-0,32 (m, 2 H), 0,10-0,08 (m, 2 H). CLEM: 400,0 (M+H)⁺

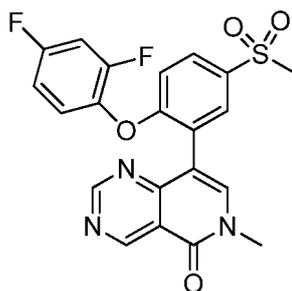
Ejemplo 233: 8-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

- 20 Etapa 1: 8-(2-fluoro-5-metilsulfonilfenil)-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



- 25 Se substituyó 2-bromo-1-fluoro-4-metilsulfonilbenceno por el compuesto del título del ejemplo 225, etapa 1 y se convirtió en 2-(2-fluoro-5-metilsulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 225, etapa 2 y después se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 231, etapa 3, de una manera similar a la del ejemplo 231, etapa 4. CLEM: 333,9 (M+H)⁺.

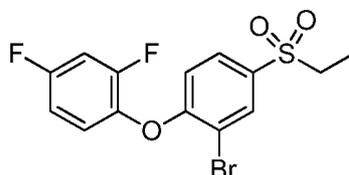
Etapa 2: 8-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



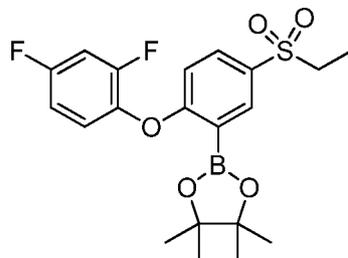
- 5 El compuesto del título de la etapa 2 (60 mg, en bruto), 2,4-difluorofenol (35 mg, 0,27 mmol) y Cs_2CO_3 (176 mg, 0,54 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. El tratamiento de extracción con EA y la CLAR preparativa dieron el compuesto del título (10,04 mg, rendimiento: 13,6 % en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,73 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,92 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,19-7,17 (m, 1 H), 6,97-6,89 (m, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H). CLEM: 444,1 (M+H) $^+$

Ejemplo 234: 8-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

Etapa 1: 1-(2-bromo-4-etilsulfonilfenoxi)-2,4-difluorobenceno

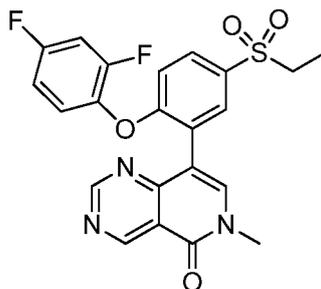


- 10 2-bromo-1-fluoro-4-etilsulfonilbenceno (130 mg, 0,49 mmol), 2,4-difluorofenol (78 mg, 0,60 mmol) y Cs_2CO_3 (478 mg, 1,47 mmol) en DMSO (5 ml) se calentaron a 100 °C durante 12 h. El tratamiento de extracción con EA dio el compuesto del título (150 mg, rendimiento: 80,5 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), δ 7,75 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1 H), 7,22-7,16 (m, 1 H), 7,06-6,95 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,16 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). CLEM: 395,8 (M+NH $_4$) $^+$.
- 15 Etapa 2: 2-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



- 20 El compuesto del título de la etapa 1 se sustituyó por el compuesto del título del ejemplo 225, etapa 1 y se hizo reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 225, etapa 2. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,11 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), δ 7,95 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,55-7,50 (m, 1 H), 7,29-7,23 (m, 1 H), 7,16-7,12 (m, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,32 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,26 (s, 12 H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). CLEM: 342,8 (M+H) (ácido borónico libre) $^+$

Etapa 3: 8-[2-(2,4-difluorofenoxy)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

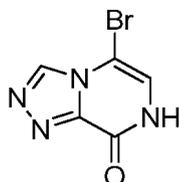


El compuesto del título de la etapa 2 se sustituyó por el compuesto del título del ejemplo 225, etapa 2 y el compuesto del título del ejemplo 231, etapa 3 se sustituyó por el compuesto del título del ejemplo 224, etapa 4 y se hizo reaccionar

de una manera similar a la del ejemplo 225, etapa 3. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,60 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,32-7,25 (m, 1 H), 7,15-7,09 (m, 1 H), 7,03-6,97 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,27 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 458,0 (M+H)⁺

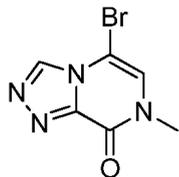
Ejemplo 235: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ona

5 Etapa 1: 5-bromo-7H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ona



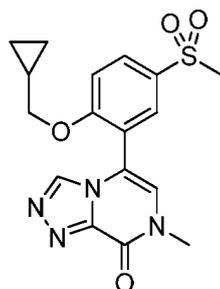
10 A una solución de 5-bromo-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Borchardt, documento WO2011/112766) (500 mg, 2,18 mmol) en HOAc (3 ml) se le añadió HCl (1 N, 5,00 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h y se concentraron para dar el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 85 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,78 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1 H). CLEM: 214,9 (M+H)⁺

Etapa 2: 5-bromo-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ona



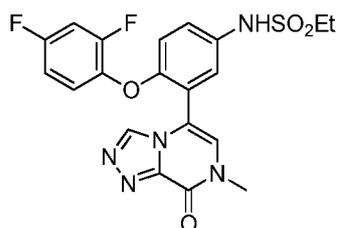
15 A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (400 mg, 1,86 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaH (149 mg, 3,72 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se añadió yoduro de metilo (792 mg, 5,58 mmol). Después de agitar a 20 °C durante 5 h, se añadió agua. El tratamiento de extracción con cloruro de metileno:2-propanol (10:1) dio el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 47 %) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,26 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 3,42 (s, 3 H). CLEM: 228,9 (M+H)⁺

20 Etapa 3: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ona



25 El compuesto del título de la etapa 2 (40 mg, 0,175 mmol), el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1 (62 mg, 0,175 mmol), K₃PO₄ (93 mg, 0,438 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0,018 mmol) en dioxano (2 ml) y H₂O (1 ml) se purgaron con N₂ y se sometieron a calentamiento con microondas a 70 °C durante 2 h. La cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 1:4), seguida de CLAR preparativa, dio el compuesto del título (31,89 mg, rendimiento: 48,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,91 (s, 1 H), 8,06 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,43-7,04 (m, 2 H), 4,04 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 0,99-0,96 (m, 1 H), 0,41-0,36 (m, 2 H), 0,23-0,20 (m, 2 H). CLEM: 375,0 (M+H)⁺

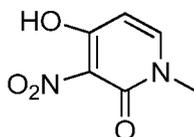
Ejemplo 236: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(7-metil-8-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-il)fenil]etanosulfonamida



5 El compuesto del título del ejemplo 235, etapa 2 (40 mg, 0,175 mmol), N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanosulfonamida (77 mg, 0,175 mmol), K_3PO_4 (93 mg, 0,438 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 0,018 mmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (1 ml) se purgaron con N_2 y se sometieron a calentamiento con microondas a $70\text{ }^\circ C$ durante 2 h. La CLAR preparativa dio el compuesto del título (38,75 mg, rendimiento: 49,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,60 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 1 H), 7,10-7,05 (m, 1 H), 6,99-6,88 (m, 3 H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). CLEM: 462,0 (M+H) $^+$

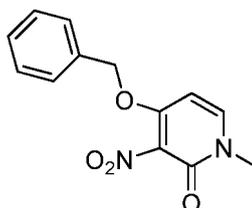
Ejemplo 237: 7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-5-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

10 Etapa 1: 3-nitro-4-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona



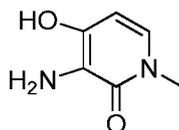
15 A 4-hidroxi-3-nitro-1H-piridin-2-ona (300 mg, 1,9 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (176 mg, 4,4 mmol, 60 % en aceite mineral) a $0\text{ }^\circ C$ en atmósfera de N_2 . Después de agitar a $0\text{ }^\circ C$ durante 30 min, se añadió CH_3I (272 mg, 1,9 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 h a $25\text{ }^\circ C$. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado, el pH se ajustó a ~ 3 con HCl 1 N y el tratamiento de extracción con EA dio un residuo que se trituró con MeOH (0,5 ml): EA (10 ml): PE (5 ml). Después de la filtración, el triturado se evaporó para dar el compuesto del título (300 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H) 3,54 (s, 3 H). CLEM: 171,0 (M+1) $^+$

Etapa 2: 1-metil-3-nitro-4-fenilmetoxipiridin-2-ona



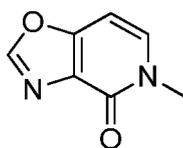
20 Al compuesto del título de la etapa 1 (300 mg, 1,7 mmol) en CH_3CN (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (726 mg, 5,2 mmol) a $25\text{ }^\circ C$ en atmósfera de N_2 . Después de agitar durante 30 min, se añadió bromuro de bencilo (450 mg, 2,6 mmol) y la mezcla se calentó a $50\text{ }^\circ C$ durante 20 h. Después del tratamiento de extracción con CH_2Cl_2 , el residuo se trituró con PE:EA (3:1) para dar el compuesto del título (250 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7,43-7,29 (m, 6 H), 6,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 2H), 3,57 (s, 3 H). CLEM: 261,0 (M+1) $^+$

Etapa 3: clorhidrato de 3-amino-4-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona



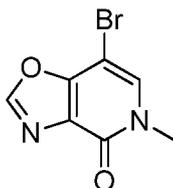
30 Al compuesto del título de la etapa 2 (2,00 g, 7,69 mmol, 1,00 eq) en MeOH (50 ml)/EtOH (50 ml)/DMF (10 ml) se le añadió Pd-C (10 %, 0,2 g) en atmósfera de N_2 . La suspensión se purgó con H_2 tres veces y se hidrogenó con un globo durante 5 h. El catalizador se eliminó por filtración y se añadió HCl anhidro en metanol (10 ml, 1,25 M). La concentración dejó un residuo que se trató una segunda vez con HCl en metanol. La evaporación de los componentes volátiles y la trituración con DCM (30 ml) / hexano (30 ml) dio el compuesto del título (1,29 g, 7,30 mmol, rendimiento: 95 %) en forma de una sal de HCl de color rosa después del secado. RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9,45-8,02 (a, 3H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,43 (s, 3H). CLEM: 163,0 (M+Na) $^+$

35 Etapa 4: 5-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona



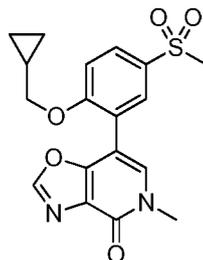
5 El compuesto del título de la etapa 3 (500 mg, 2,8 mmol) en ortoformiato de trietilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío a 55 °C y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=1:1) para dar el compuesto del título (130 mg, rendimiento: 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,99 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H).

Etapa 5: 7-bromo-5-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona



10 Al compuesto del título de la etapa 4 (100 mg, 0,7 mmol) en CH₃CN (5 ml) se le añadió NBS (154 mg, 0,8 mmol) a 20 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró al vacío a 45 °C. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=5:1~2:1) para dar el compuesto del título (70 mg, rendimiento: 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,04 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 3,69 (s, 3 H).

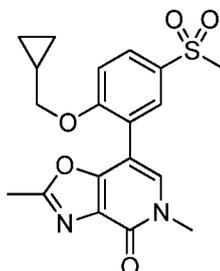
Etapa 6: 7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-5-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona



15 El compuesto del título de la etapa 5 (60 mg, 0,3 mmol) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,4 ml) se agitó a 15 °C en atmósfera de N₂ durante 30 min. Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0,026 mmol), el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1 (120 mg, 0,3 mmol) y K₃PO₄ (166 mg, 0,8 mmol,) se añadieron a 15 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EA) y la CLAR preparativa dieron el compuesto del título (20,63 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,96 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,1 (s, 3 H), 1,18 (m, 1 H), 0,60 (m, 2 H), 0,30 (m, 2 H). CLEM: 375,1 (M+H)⁺

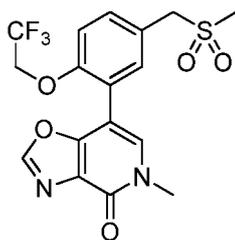
20

Ejemplo 238: 7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-2,5-dimetil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona



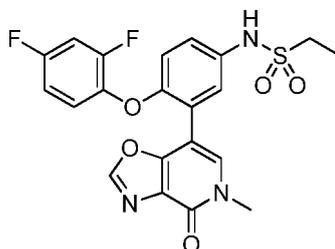
25 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto del título del ejemplo 237, etapa 3 de una manera similar a la del ejemplo 237, etapas 4-6 excepto porque se sustituyó ortoacetato se trietilo por ortoformiato de trietilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,25 (c, J = 4,72 Hz, 2 H) 0,48 (c, J = 5,89 Hz, 2 H) 1,11 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 3,21 (s, 3 H) 3,60 (s, 3 H) 4,00 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,88 - 7,98 (m, 3 H). CLEM: 389 (M+H)⁺

Ejemplo 239: 5-metil-7-[5-(metilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona



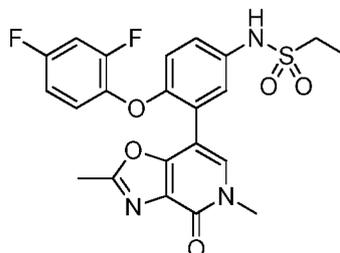
5 El compuesto del título del ejemplo 237, etapa 5 y el compuesto del título del ejemplo 370, etapa 1 se hicieron reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 237, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,87 (s, 3H). CLEM: 417,0 (M+H)⁺

Ejemplo 240: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metil-4-oxo-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-7-il)fenil]etanosulfonamida



10 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanosulfonamida se preparó a partir del compuesto del título del ejemplo 122, etapa 1 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 208, etapa 5 y se hicieron reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 237, etapa 5, de una manera similar a la del ejemplo 237, etapa 6. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,4 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 462,1 (M+H)⁺

Ejemplo 241: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2,5-dimetil-4-oxo-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-7-il)fenil]etanosulfonamida

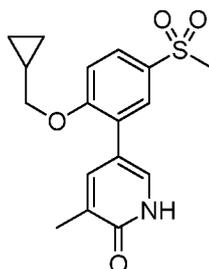


15 Se hicieron reaccionar la 7-bromo-2,5-dimetil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona preparada en el ejemplo 238 y la N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanosulfonamida preparada en el ejemplo 240 de una manera similar a la del ejemplo 237, etapa 6, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (t, J = 6,95 Hz, 3H) 2,45 (s, 3H) 3,13 (d, J = 7,83 Hz, 2H) 3,58 (s, 3H) 6,95 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,03 - 7,30 (m, 3H) 7,30 - 7,48 (m, 2H) 7,91 (s, 1H) 9,86 (s, 1H). CLEM: 476 (M+H)⁺

20

Ejemplo 242: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-(ciclopropilmetil)-3-metilpiridin-2-ona

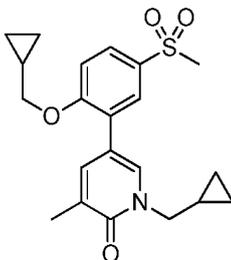
Etapa 1: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1H-piridin-2-ona



5-bromo-3-metil-1H-piridin-2-ona (950 mg, 5,05 mmol), el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1 (2,93 g,

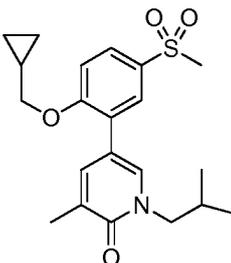
5,95 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (365 mg, 0,5 mmol) y K₃PO₄ (2,14 g, 10,1 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (5 ml) se purgaron con N₂ y se calentaron a 70 °C durante 12 h. La cromatografía sobre gel de sílice (PE:DCM:EA= 3:0:1 to 0:1:3) dio el compuesto del título impuro (990 mg) en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,57 (s a, 1 H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,40-1,25 (m, 1 H), 0,67-0,65 (m, 2 H), 0,37-0,36 (m, 2 H). CLEM: 334,1 (M+1)⁺

Etapa 2: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-(ciclopropilmetil)-3-metilpiridin-2-ona



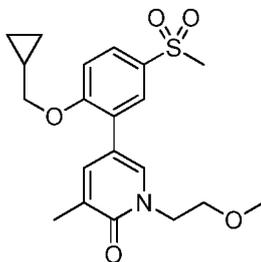
10 El compuesto del título de la etapa 1 (80 mg), K₂CO₃ (77 mg, 0,56 mmol) y bromometilciclopropano (62 mg, 0,46 mmol) en DMF (2 ml) se calentaron a 70 °C durante 4 h. El tratamiento de extracción con EA y la CLAR preparativa dieron el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,85-7,83 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,89 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,34-1,26 (m, 2 H), 0,68-0,65 (m, 2 H), 0,65-0,61 (m, 2 H), 0,44-0,43 (m, 2 H), 0,38-0,37 (m, 2 H). CLEM: 388,2 (M+1)⁺

15 **Ejemplo 243:** 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(2-metilpropil)piridin-2-ona



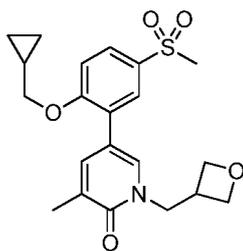
20 El compuesto del título del ejemplo 242, etapa 1, se hizo reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 242, etapa 2, excepto porque se substituyó 1-bromo-2-metilpropano por bromometilciclopropano para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,85-7,82 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,30-2,26 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,28-1,27 (m, 1 H), 1,00 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,69-0,65 (m, 2 H), 0,38-0,35 (m, 2 H). CLEM: 390,2 (M+1)⁺

Ejemplo 244: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-(2-metoxietil)-3-metilpiridin-2-ona



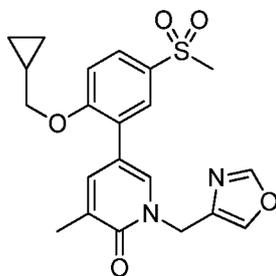
25 El compuesto del título del ejemplo 242, etapa 1, se hizo reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 242, etapa 2, excepto porque se substituyó 1-bromo-2-metoxietano por bromometilciclopropano para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,86-7,83 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,22 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,30-1,27 (m, 1 H), 0,70-0,66 (m, 2 H), 0,40-0,36 (m, 2 H). CLEM: 392,2 (M+1)⁺

Ejemplo 245: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)piridin-2-ona



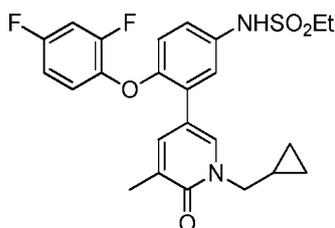
Se añadió hidruro sódico (42 mg, 1,04 mmol, 60 % en aceite mineral) al compuesto del título del ejemplo 242, etapa 1 (80 mg) en DMF anhidra (4 ml) Después de agitar 1 h, se añadió metanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (173 mg, 1,04 mmol) y la agitación continuó durante 18 h. El tratamiento de extracción con EA a partir de HCl 1 M y la purificación con CLAR preparativa dieron el compuesto del título (24,0 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,83 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,57 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,62-3,56 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,32-1,27 (m, 1 H), 0,72-0,68 (m, 2 H), 0,40-0,36 (m, 2 H). CLEM: 404,1 (M+1)⁺

Ejemplo 246: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-3-metil-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piridin-2-ona



El compuesto del título del ejemplo 242, etapa 1 se hizo reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 245 excepto porque el metanosulfonato de 1,3-oxazol-4-ilmetilo se sustituyó por metanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,82 (s, 5 H), 7,52 (s, 1 H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,94 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,27-1,24 (m, 1 H), 0,68-0,65 (m, 2 H), 0,37-0,36 (m, 2 H). CLEM: 415,1 (M+1)⁺

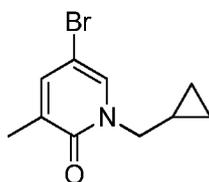
Ejemplo 247: N-[3-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



Se N-alquiló 5-bromo-3-metil-1H-piridin-2-ona con bromometilciclopropano para dar 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-metilpiridin-2-ona. 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-metilpiridin-2-ona (100 mg, 0,41 mmol), ácido [2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilamino)fenil]borónico (217 mg, 0,5 mol), K₃PO₄ (263 mg, 1,24 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 41,3 μmol) en dioxano (8 ml)/agua (1 ml) se purgaron con N₂ y se calentaron a 70-80 °C durante 12 h. La CLAR preparativa dio el compuesto del título (56,0 mg, 28,6 % rendimiento) en forma de un sólido rojo mate. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,74 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 6,92-7,00 (m, 2 H), 6,82-6,89 (m, 1 H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,71 (s a, 1 H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 3,12-3,21 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,22-1,33 (m, 1 H), 0,57-0,67 (m, 2 H), 0,36-0,43 (m, 2 H). CLEM: 475,1 (M+1)⁺

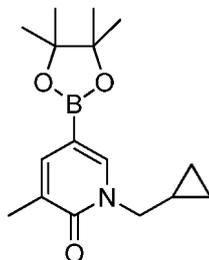
Ejemplo 248: N-[4-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida

Etapa 1: 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-metilpiridin-2-ona



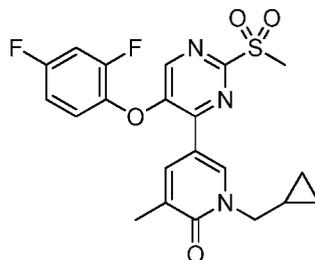
Se añadió carbonato potásico (1,32 g, 9,57 mmol) a 5-bromo-3-metil-2-hidroxipiridina (600 mg, 3,19 mmol) y bromometilciclopropano (861 mg, 6,38 mmol) en DMF (6 ml). Después de calentar a 70 °C durante 3 h, tratamiento de extracción con EA y cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=30:1~10:1), se obtuvo el compuesto del título (510 mg, rendimiento: 66,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,77 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 0,65-0,60 (m, 2 H), 0,40-0,37 (m, 2 H). CLEM: 242,1; 244,1 (M+H)⁺

Etapa 2: 1-(ciclopropilmetil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona



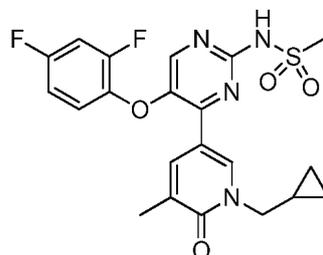
El compuesto del título de la etapa 1 (480 mg, 1,98 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,01 g, 3,96 mmol), KOAc (582 mg, 5,94 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0,20 mmol) en dioxano (9 ml) se purgaron con N₂ y se calentaron a 70 °C durante 8 h. Después de cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=30:1~10:1) se obtuvo el compuesto del título (415 mg, ~70 % de pureza en RMN ¹H, rendimiento: 55,1 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,69 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 3,82 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,32 (s, 12 H), 1,27-1,16 (m, 1 H), 0,61 -0,56 (m, 2 H), 0,42 -0,39 (m, 2 H). CLEM: 290,3 (M+H)⁺

Etapa 3: 1-(ciclopropilmetil)-5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-3-metilpiridin-2-ona



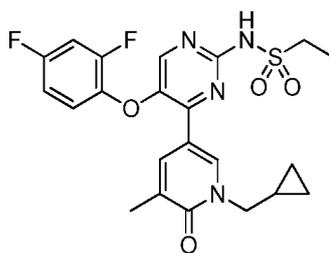
El compuesto del título del ejemplo 149, etapa 3 (200 mg, 0,62 mmol), el compuesto del título de la etapa 2 (250 mg, 0,69 mmol, 70 % de pureza), Pd(dppf)Cl₂ (88 mg, 0,12 mmol) y K₃PO₄ (3 M, 0,6 ml) en dioxano (6 ml) se purgaron con N₂ y se calentaron a 70 °C durante 4 h. Después de cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=3:1~1:1) se obtuvo el compuesto del título (220 mg, rendimiento: 78,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,24-7,22 (m, 1 H), 7,12-7,10 (m, 1 H), 7,10-7,03 (m, 1 H), 3,92 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,27-1,21 (m, 1 H), 0,65-0,60 (m, 2 H), 0,42-0,38 (m, 2 H). CLEM: 448,1 (M+H)⁺

Etapa 4: N-[4-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



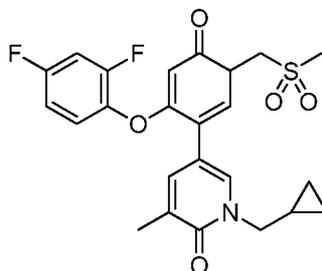
Metanosulfonamida (68 mg, 0,71 mmol), NaH (28 mg, 0,7 mmol, 60 % en aceite mineral) y el compuesto del título de la etapa 3 (80 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se hicieron reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, para dar el compuesto del título (45,00 mg, rendimiento: 54,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,81 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 6,91-6,89 (m, 1 H), 3,87 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,25-1,22 (m, 1 H), 0,64-0,59 (m, 2 H), 0,40-0,37 (m, 2 H). CLEM: 463,1 (M+H)⁺

Ejemplo 249: N-[4-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



5 El compuesto del título del ejemplo 248, etapa 3 se trató con EtSO₂NH₂ en lugar de MeSO₂NH₂ de una manera similar a la del ejemplo 248, etapa 4, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,09 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,04-6,96 (m, 2 H), 6,91-6,89 (m, 1 H), 3,87 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,64 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,25-1,23 (m, 1 H), 0,62-0,60 (m, 2 H), 0,38-0,37 (m, 2 H). CLEM: 477,2 (M+H)⁺

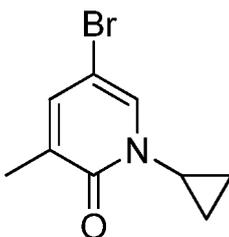
Ejemplo 250: 1-(ciclopropilmetil)-5-[6-(2,4-difluorofenoxi)-3-(metilsulfonilmetil)-4-oxociclohexa-1,5-dien-1-il]-3-metilpiridin-2-ona



10 El compuesto del título del ejemplo 248, etapa 2, se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 381, etapa 4, de una manera similar a la del ejemplo 248, etapa 3, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,47 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 7,04-7,02 (m, 1 H), 7,01-6,98 (m, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,86 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,28-1,27 (m, 1 H), 0,65-0,60 (m, 2 H), 0,42-0,39 (m, 2 H). CLEM: 477,1 (M+H)⁺

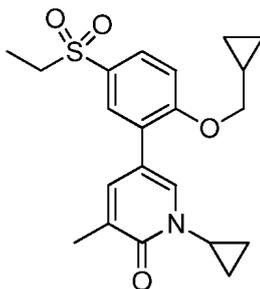
15 **Ejemplo 251:** 1-ciclopropil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona

Etapa 1: 5-bromo-1-ciclopropil-3-metilpiridin-2-ona



20 A temperatura ambiente, se añadió NBS (63 mg, 0,35 mmol) a 1-ciclopropil-3-metilpiridin-2-ona (Racine, y col. Chemical Communications 2013, 49, 67, 7412-7414) (53 mg, 0,36 mmol) en CH₃CN (0,7 ml). Después de 1 h, el tratamiento de extracción con EA a partir de NaHCO₃ acuoso saturado dio el compuesto del título en forma de sólidos de color amarillo con rendimiento cuantitativo.

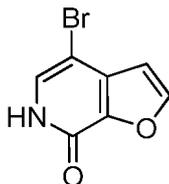
Etapa 2: 1-ciclopropil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona



El compuesto del título de la etapa 1 se hizo reaccionar con 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 224, etapa 5. La cromatografía sobre gel de sílice (EA al 40-75 % en hexano) dio el compuesto del título (31 mg, 0,08 mmol, 42 %) en forma de una espuma de color castaño que se convirtió en un vidrio después de un periodo de reposo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,36-0,42 (m, 2 H) 0,60 - 0,75 (m, 2 H) 0,81 - 1,02 (m, 1 H, parcialmente oscurecido) 1,05 - 1,37 (m, 7 H, parcialmente oscurecido) 2,22 (s, 3 H) 3,12 (c, J = 7,41 Hz, 2 H) 3,43 (s a, 1 H) 3,94 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 7,01 (d, J = 9,35 Hz, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 1 H) 7,62 (s a, 1 H) 7,72 - 7,83 (m, 2 H). CLEM: 388 (M+1)⁺

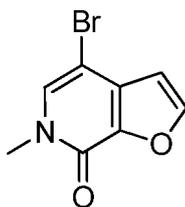
Ejemplo 252: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

Etapa 1: 4-bromo-6H-furo[2,3-c]piridin-7-ona



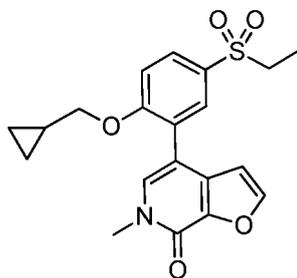
Una mezcla de 6H-furo[2,3-c]piridin-7-ona (1,0 g, 7,4 mmol) en DMF (30 ml) se trató con NBS (1,32 g, 7,4 mmol) en tres porciones iguales a 0 °C. Después de que la mezcla resultante se agitara a 15 °C durante 2 h, esta se trató con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (600 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,92 (s, 1H), 8,23 (s, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 6,88 (s, 1 H).

Etapa 2: 4-bromo-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

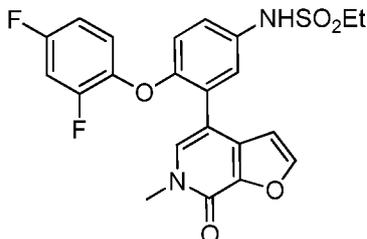


A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (500 mg, 2,3 mmol) agitado a 0 °C en DMF (5 ml) se le añadió NaH (68 mg, 2,81 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió yoduro de metilo (400 mg, 2,8 mmol) gota a gota. El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl saturado (ac. 30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título (500 mg, 94 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 6,70 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 229.

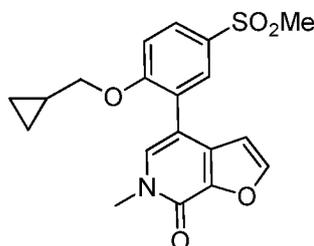
Etapa 3: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (150 mg, 0,66 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (336 mg, 1,0 mmol), NaHCO₃ (167 mg, 1,99 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,048 mmol) en dioxano/H₂O (10 ml/2,5 ml) se burbujó con argón durante 5 min. El recipiente cerrado herméticamente se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, se trató con DCM (30 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (63 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,90-7,86 (m, 2 H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,18-3,12 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,16-1,15 (m, 1 H), 0,61-0,55 (m, 2 H), 0,31-0,27 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 388.

Ejemplo 253: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 252, sustituyendo N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanosulfonamida por 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,74 (s, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,15 (m, 1 H) 6,93-9,92 (m, 2 H) 6,82-6,76 (m, 3 H) 6,44 (s, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,19-3,16 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 461.

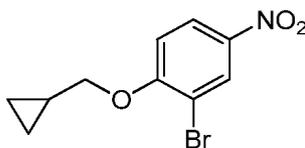
Ejemplo 254: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

10 Una mezcla de 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (115 mg, 0,33 mmol), 4-bromo-6-metil-6H,7H-furo[2,3-c]piridin-7-ona (75 mg, 0,33 mmol), K₃PO₄ (175 mg, 0,83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 10 %) en dioxano/H₂O (2,2 ml/200 ul) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente cerrado herméticamente se agitó a 70 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo resultante se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 374.

15

Ejemplo 255: N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

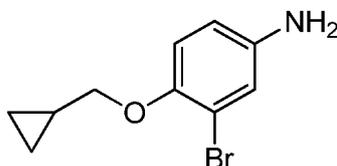
Etapa 1: 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrobenzono



20 Una solución 0,2 M de ciclopropil metanol (441 ul, 5,5 mmol) en THF se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se trató con 2 porciones iguales de KOtBu (579 mg, 5,2 mmol). Después de 5 min el baño de hielo se retiró; la mezcla se agitó durante 30 min a ta antes de volver a sumergirla en el baño de hielo y enfriar a 0 °C. Se añadió una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzono (1 g, 4,5 mmol) en THF (3 ml) gota a gota. Después de 20 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 50 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

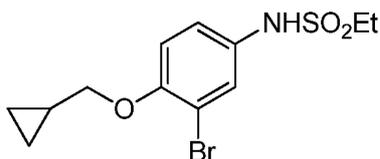
25

30 Etapa 2: 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)anilina



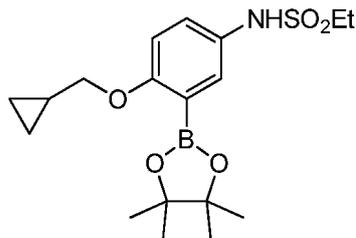
Una mezcla de 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrobenceno (1,07 g, 3,9 mmol), cloruro de amonio (421 mg, 7,8 mmol) y polvo de hierro (1,1 g, 20 mmol) suspendida en THF (6,5 ml), agua (2,5 ml) y etanol (6,5 ml) se calentó a 95 °C usando irradiación por microondas (normal) durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con MeOH (~10 ml). El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, (939 mg, 90 %). El material se usó más adelante sin más purificación. CLEM (M+H)⁺ = 242.

Etapa 3: N-[3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]etan-1-sulfonamida



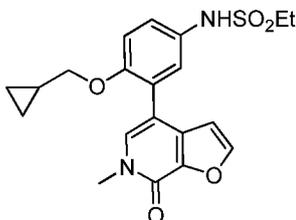
Se añadió cloruro de etilsulfonilo (233 ul, 2,4 mmol) a una solución en agitación de 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)anilina (520 mg, 2,2 mmol) y piridina (520 ul, 6,5 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se dejara calentar a ta y en agitación durante 12 h, esta se trató con HCl 1 N (15 ml) y se extrajo con DCM (3 X 15 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 10 al 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (711 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)⁺ = 335.

Etapa 4: N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etan-1-sulfonamida



Una mezcla de N-[3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]etan-1-sulfonamida (711 mg, 2,1 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,1 g, 4,3 mmol), KOAc (470 mg, 4,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (59 mg, 3 %) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (62 mg, 10 %) se suspendió en dioxano anhidro (14 ml). La mezcla en agitación se tapó y se purgó con nitrógeno durante 6 min usando un burbujeador de aceite como salida. Después de que se eliminaran la entrada y la salida de nitrógeno, el matraz cerrado se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a aproximadamente 35 °C, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (75 ml). El filtrado se trató con agua y se extrajo con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (527 mg, 65 %). CLEM (M+H)⁺ = 382.

Etapa 5: N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

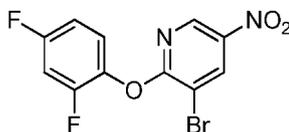


Una mezcla de N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etan-1-sulfonamida (138 mg, 0,38 mmol), 4-bromo-6-metil-6H,7H-furo[2,3-c]piridin-7-ona (75 mg, 0,33 mmol), K₃PO₄ (175 mg, 0,83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 10 %) en dioxano (2,2 ml) y H₂O (200 ul) se burbujó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente cerrado herméticamente se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de que la mezcla de reacción se filtrara a través de un lecho corto de celite, el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 16 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,15 - 0,28 (m, 2 H) 0,35 - 0,52 (m, 2 H) 0,95 - 1,13

(m, 1 H) 1,14 - 1,26 (m, 3 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 3,57 - 3,65 (m, 3 H) 3,77 - 3,87 (m, 2 H) 7,04 - 7,22 (m, 3 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 8,05 - 8,17 (m, 1 H) 9,49 - 9,57 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 403.

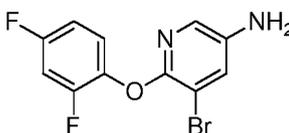
Ejemplo 256: N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonamida

Etapa 1: 3-bromo-2-(2,4-difluorofenoxi)-5-nitropiridina



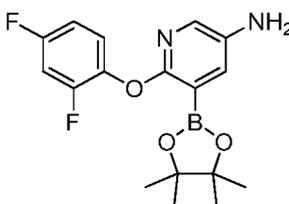
5 Una solución de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (2,4 g, 10 mmol) y 2,4-difluorofenol (1 ml, 11 mmol) en NMP (20 ml) se trató con carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc del 5 al 30 % en hexanos) para proporcionar la base libre del compuesto del título (2 g, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)⁺ = 332.

Etapa 2: 5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-amina



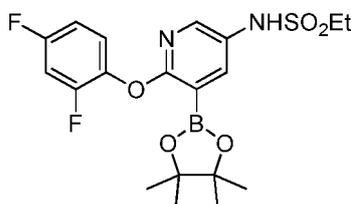
15 Una mezcla de 3-bromo-2-(2,4-difluorofenoxi)-5-nitropiridina (1,9 g, 5,9 mmol), cloruro de amonio (637 mg, 11,8 mmol) y polvo de hierro (1,65 g, 30 mmol) suspendida en THF (10 ml), agua (3 ml) y etanol (10 ml) se calentó a 90 °C usando irradiación por microondas (normal) durante 5 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con MeOH (~50 ml) templado (50 °C). El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, (824 mg, 46 %). CLEM (M+H)⁺ = 302.

Etapa 3: 6-(2,4-difluorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina



25 Una mezcla de 5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-amina (400 mg, 1,33 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (675 mg, 2,7 mmol), KOAc (325 mg, 3,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (36 mg, 3 %) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (38 mg, 10 %) se suspendió en dioxano (9 ml). La mezcla de reacción en agitación se tapó y se purgó con nitrógeno durante de 5 a 7 min usando un burbujeador de aceite como salida. Después de que se eliminaran la entrada y la salida de nitrógeno, el recipiente tapado se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se trató con agua y se extrajo con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente (20-70 %) de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (163 mg, 35 %). CLEM (M+H)⁺ = 349.

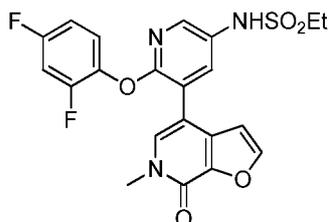
Etapa 4: N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]etanosulfonamida



35

5 Se añadió cloruro de etilsulfonilo (50 ul, 52 mmol) a una solución en agitación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (163 mg, 0,5 mmol) y piridina (113 ul) en DCM (2,4 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se dejara calentar a ta y en agitación durante 12 h, esta se trató con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3 X 15 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 0 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (181 mg, 88 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)⁺ = 441.

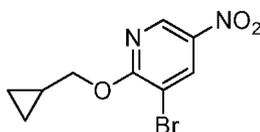
Etapa 5: N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonamida



10 Una mezcla de N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]etanosulfonamida (145 mg, 0,38 mmol), 4-bromo-6-metil-6H,7H-furo[2,3-c]piridin-7-ona (75 mg, 0,33 mmol), K₃PO₄ (175 mg, 0,83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 10 %) en dioxano/H₂O (2,2 ml/200 ul) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente cerrado herméticamente se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite, el lecho se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 - 1,28 (m, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 2 H) 3,59 - 3,65 (m, 3 H) 6,85 - 6,95 (m, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 1 H) 7,35 - 7,51 (m, 2 H) 7,73 - 7,79 (m, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H) 7,90 - 7,97 (m, 1 H) 8,14 - 8,20 (m, 1 H) 9,78 - 10,09 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 461.

Ejemplo 257: N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonamida

Etapa 1: 3-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-5-nitropiridina



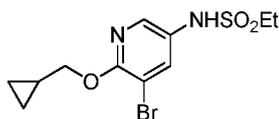
25 Una solución de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (2,4 g, 10 mmol) y ciclopropilmetanol (970 ul, 12 mmol) en THF (50 ml) se trató con KOtBu (3,3 g, 15 mmol). Después de agitar a ta durante 12 h, la mezcla se trató con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 30 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)⁺ = 274.

30 Etapa 2: 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-amina



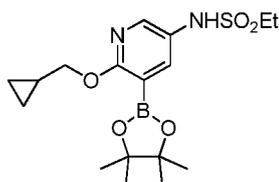
35 Una mezcla de 3-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-5-nitropiridina (1 g, 3,7 mmol), cloruro de amonio (600 mg, 11,1 mmol) y polvo de hierro (1,05 g, 19 mmol) se suspendida en THF (6,2 ml), agua (2,3 ml) y etanol (6,2 ml) se calentó a 100 °C usando irradiación por microondas (normal) durante 5 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con MeOH (50 ml) templado (50 °C). El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, (539 mg, 60 %). CLEM (M+H)⁺ = 244.

Etapa 3: N-[5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]etanosulfonamida



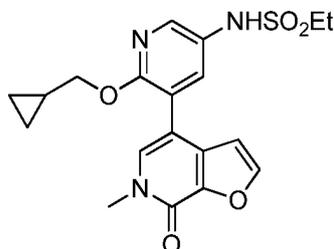
Se añadió cloruro de etilsulfonilo (170 μ l, 1,8 mmol) a una solución en agitación de 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-amina (440 mg, 1,8 mmol) y piridina (725 μ l) en DCM (4,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se dejara calentar a ta y en agitación durante 12 h, esta se trató con HCl 1 N (15 ml) y se extrajo con DCM (3 X 15 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 0 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (181 mg, 88 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)⁺ = 336.

Etapa 4: N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]etanosulfonamida



Una mezcla de N-[5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il] etanosulfonamida (150 mg, 0,45 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (285 mg, 1,13 mmol), KOAc (132 mg, 1,35 mmol) y Pd(dppf)₂(Cl)₂ (33 mg, 10 %) se suspendió en dioxano anhidro (5 ml). La mezcla de reacción en agitación se tapó y se purgó con nitrógeno durante 5 min usando un burbujeador de aceite como salida. Después de que se eliminaran la entrada y la salida de nitrógeno, el recipiente tapado se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc. El filtrado se trató con agua y se separó; después la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 X 25 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de color pardo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc del 5 al 70 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (112 mg, 65 %). CLEM (M+H)⁺ = 383.

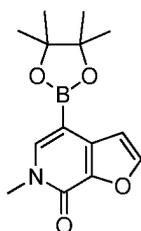
Etapa 5: N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonamida



Una mezcla de N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]etanosulfonamida (145 mg, 0,38 mmol), 4-bromo-6-metil-6H,7H-furo[2,3-c]piridin-7-ona (25 mg, 0,11 mmol), K₃PO₄ (58 mg, 0,28 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 10 %) en dioxano/H₂O (1 ml/100 μ l) se burbujó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente cerrado herméticamente se agitó a 65 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,23 - 0,32 (m, 2 H) 0,41 - 0,52 (m, 2 H) 1,08 - 1,19 (m, 1 H) 1,20 - 1,29 (m, 3 H) 3,05 - 3,16 (m, 2 H) 3,58 - 3,63 (m, 3 H) 3,64 - 3,66 (m, 1 H) 4,08 - 4,17 (m, 2 H) 6,72 - 6,82 (m, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 7,95 - 8,06 (m, 1 H) 8,10 - 8,18 (m, 1 H) 9,41 - 9,86 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 404.

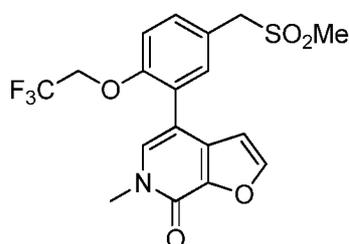
Ejemplo 258: 6-metil-4-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]furo[2,3-c]piridin-7-ona

Etapa 1: 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[2,3-c]piridin-7-ona



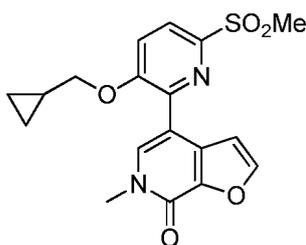
5 Una solución de 4-bromo-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona (200 mg, 0,88 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (447 mg, 1,76 mmol), KOAc (259 mg, 2,64 mmol), Pd₂(dba)₃ (82 mg, 0,09 mmol), X-Phos(52 mg, 0,11 mmol) en dioxano (5 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos y después se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se trató con DCM (30 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=20:1~5:1) para dar el compuesto del título (130 mg, 54 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,73 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 1,35 (s, 12 H). CLEM (M+H)⁺ = 276.

Etapa 2: 6-metil-4-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]furo[2,3-c]piridin-7-ona



10 Una mezcla de 2-bromo-4-(metilsulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (100 mg, 0,29 mmol), 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[2,3-c]piridin-7-ona (96 mg, 0,35 mmol), K₃PO₄ (184 mg, 0,87 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 10 %) en dioxano/H₂O (2 ml/1 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente cerrado herméticamente se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,41-7,38 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,02 (d, J = 8,4, 1 H) 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 2 H) 4,37 (c, J = 8,0 Hz, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 416.

20 **Ejemplo 259:** 4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

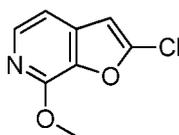


25 Una mezcla de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[2,3-c]piridin-7-ona (50 mg, 0,18 mmol), 3-(ciclopropilmetoxi)-2-yodo-6-metilsulfonilpiridina (53 mg, 0,15 mmol), K₃PO₄ (114 mg, 0,54 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0,018 mmol) en dioxano (5 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min y después se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se trató con DCM (30 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (35 mg, rendimiento: 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 6,66 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 4,08 (d, J = 7,6 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 1,26-1,19 (m, 1 H) 0,68-0,63 (m, 2 H) 0,37-0,33 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 375.

30

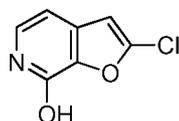
Ejemplo 260: 2-cloro-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

Etapa 1: 2-cloro-7-metoxifuro[2,3-c]piridina



5 Una solución 0,13 M de 7-metoxifuro[2,3-c]piridina (250 mg, 1,7 mmol) en THF se agitó a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se trató con n-BuLi (1,6 M en hexanos, 450 μ l, 5,2 mmol) gota a gota durante 30 sec. La mezcla se calentó gradualmente a -15 °C durante un periodo de 7 a 10 min. Después de 1 h a -15 °C, la mezcla se enfrió a -65 °C y se trató con una solución 0,26 M de hexacloroetano (473 mg, 2 mmol) en THF por adición gota a gota durante 3 min. Después de agitar a -65 °C durante 15 min, la mezcla se dejó calentar gradualmente a ta. Después de que la mezcla se dejara en agitación durante una noche, esta se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 30 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (266 mg, 87 %) en forma de un aceite de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,99 - 4,08 (m, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,25 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 5,31 Hz, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 184.

Etapas 2: 2-clorofuro[2,3-c]piridin-7-ol



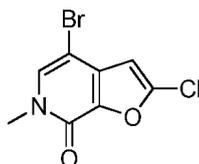
15 Una solución 0,25 M de 2-cloro-7-metoxifuro[2,3-c]piridina (263 mg, 1,4 mmol) en DCM se agitó a -0 °C en atmósfera de nitrógeno se trató con BBr₃ (1 M en DCM, 4,3 ml, 4,3 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla se dejó calentar gradualmente a ta. Después de que la mezcla se dejara en agitación durante una noche, esta se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 15 al 75 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (M+H)⁺ = 170.

Etapas 3: 4-bromo-2-clorofuro[2,3-c]piridin-7-ol



25 Una solución 0,15 M de 2-clorofuro[2,3-c]piridin-7-ol (113 mg, 0,7 mmol) en DMF en agitación en oscuridad a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se trató con NBS (120 mg, 0,7 mmol) en tres porciones iguales. El baño de hielo se retiró; la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 249.

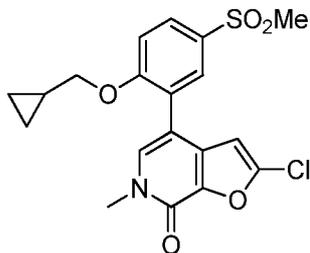
Etapas 4: 4-bromo-2-cloro-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



35 Una solución 0,2 M de 4-bromo-2-clorofuro[2,3-c]piridin-7-ol (143 mg, 0,6 mmol) y K₂CO₃ (200 mg, 1,45 mmol) en DMF en agitación a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se trató con MeI (99 mg, 0,7 mmol). El baño de hielo se retiró; la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 10 al 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (113 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 263.

40

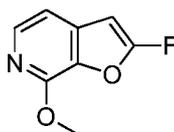
Etapa 5: 2-cloro-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



5 Una mezcla de 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (33 mg, 0,09 mmol),
 4-bromo-2-cloro-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona (25 mg, 0,09 mmol), K_3PO_4 (50 mg, 0,24 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 10
 %) en dioxano/ H_2O (700 μ l/70 μ l) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente cerrado herméticamente se
 agitó a 70 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se
 lavó con EtOAc (10 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró
 10 y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por CLAR prep.
 para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz,
 DMSO- d_6) δ ppm 0,23 - 0,34 (m, 2 H) 0,44 - 0,55 (m, 2 H) 1,00 - 1,13 (m, 1 H) 3,19 - 3,24 (m, 3 H) 3,61 (s, 3 H) 3,94 -
 4,05 (m, 2 H) 6,82 - 6,89 (m, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 1 H).
 CLEM (M+H) $^+$ = 409.

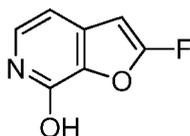
Ejemplo 261: 2-fluoro-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

Etapa 1: 2-fluoro-7-metoxifuro[2,3-c]piridina



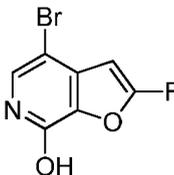
15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 1 del ejemplo 260, sustituyendo N-
 fluorobencenosulfonamida por hexacloroetano. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 6,46 (m, 1 H) 7,25
 (d, J = 5,4 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 5,4 Hz, 1 H). CLEM (M+H) $^+$ = 168.

Etapa 2: 2-fluorofuro[2,3-c]piridin-7-ol



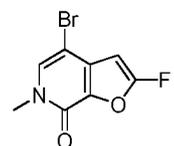
20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 260, sustituyendo 2-fluoro-7-
 metoxifuro[2,3-c]piridina por 2-cloro-7-metoxifuro[2,3-c]piridina. CLEM (M+H) $^+$ = 154.

Etapa 3: 4-bromo-2-fluorofuro[2,3-c]piridin-7-ol



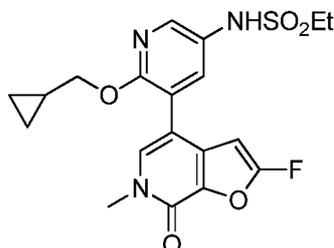
25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 260, sustituyendo 2-
 fluorofuro[2,3-c]piridin-7-ol por 2-clorofuro[2,3-c]piridin-7-ol. CLEM (M+H) $^+$ = 233.

Etapa 4: 4-bromo-2-fluoro-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 4 del ejemplo 260, sustituyendo 4-bromo-2-fluorofuro[2,3-c]piridin-7-ol por 4-bromo-2-clorofuro[2,3-c]piridin-7-ol. CLEM (M+H)⁺ = 247.

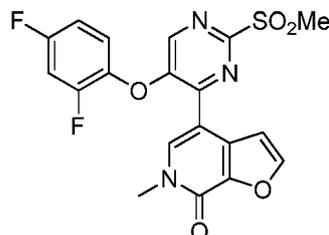
Etapa 5: 2-fluoro-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



- 5 Una mezcla de N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]etanosulfonamida (31 mg, 0,08 mmol), 4-bromo-2-fluoro-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona (20 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄ (36 mg, 0,17 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 8 %) en dioxano/H₂O (830 ul/100 ul) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. El recipiente cerrado herméticamente se agitó a 67 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (del 0 al 2 %) en DCM. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (10 mg). El sólido tenía una impureza secundaria [CLEM (M+H)⁺ = 578]; por lo tanto, esta se diluyó en MeOH (1 ml) y NaOH 1 N_(ac) (500 ul) y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,28 (m, 2 H) 0,43 - 0,58 (m, 2 H) 0,56 - 0,58 (m, 1 H) 1,24 (m, 3 H) 3,09 (m, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 4,12 (m, 2 H) 6,16 - 6,34 (m, 1 H) 7,52 - 7,72 (m, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,90 - 8,14 (m, 1 H) 9,37 - 10,62 (s a, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 422.

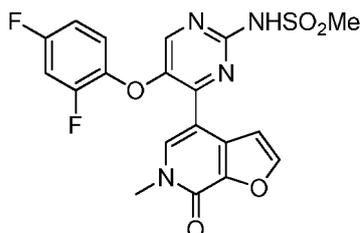
Ejemplo 262: N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida

Etapa 1: 4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonylpirimidin-4-il]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



- 20 Una mezcla de 4-cloro-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonylpirimidina (155 mg, 0,48 mmol), 4-bromo-2-fluoro-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona (120 mg, 0,44 mmol), NaHCO₃ (92 mg, 1,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 10 %) en dioxano/H₂O (4 ml/200 ul) se burbujeó con nitrógeno durante 7 min. El recipiente cerrado herméticamente se agitó a 70 °C durante 8 h. El análisis por CLEM mostró el consumo completo del reactivo limitante. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 10 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)⁺ = 434.

Etapa 2: N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida

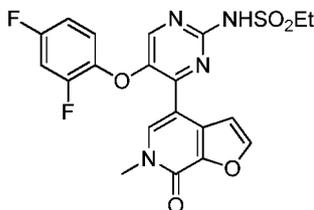


- 30 Una solución de metanosulfonamida (61 mg, 0,65 mmol) en DMF (2 ml) en agitación a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno, se trató con NaH (99 mg, 0,7 mmol). Después del baño de hielo se retiró, la mezcla se agitó a ta durante 15 min. La suspensión resultante se trató con una solución de 4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonylpirimidin-4-il]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona (70 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 ml). Después de la entrada de nitrógeno se retiró, la mezcla tapada se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se trató con

35

agua (500 ul). Después de 5 min, la mezcla enfriada se trató con HCl 1 N_(ac.) (1 ml). La suspensión resultante se filtró; la torta de filtro se lavó con más HCl 1 N_(ac.) (1 ml) e isopropil éter (5 ml) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,34 (s, 3 H) 3,60 (s, 3 H) 7,06 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 7,49 (m, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,43 (m, 2 H) 11,50 (s a, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 449.

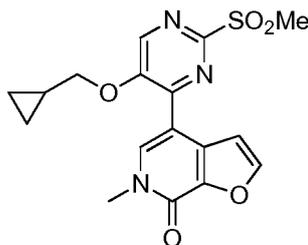
Ejemplo 263: N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida



El compuesto del título (46 mg, 62 %) se preparó de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 262, sustituyendo etanosulfonamida por metanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 - 1,27 (m, 3 H) 3,43 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,67 (s, 3 H) 7,00 - 7,13 (m, 1 H) 7,20 - 7,37 (m, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 1 H) 8,15 - 8,28 (m, 1 H) 8,30 - 8,49 (m, 2 H) 11,25 - 11,48 (s a, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 463.

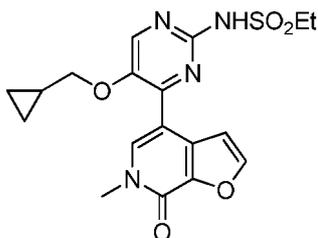
Ejemplo 264: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida

Etapa 1: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 1 del ejemplo 262, sustituyendo 4-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidina por 4-cloro-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidina. CLEM (M+H)⁺ = 376.

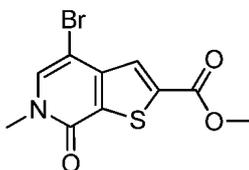
Etapa 2: N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 262, sustituyendo etanosulfonamida por metanosulfonamida y sustituyendo 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona por 4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona. CLEM (M+H)⁺ = 405.

Ejemplo 265: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida

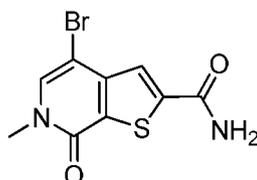
Etapa 1: 4-bromo-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo



A una solución de 4-bromo-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,04 mmol) en agitación a 0 °C

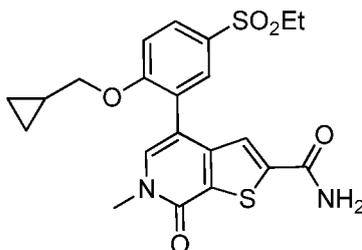
5 en DMF (6,6 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió K_2CO_3 (358 mg, 2,6 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, se añadió yoduro de metilo (177 mg, 1,3 mmol) gota a gota. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 20 min, a 50 °C durante 2 h y a ta durante 10 h. La mezcla de reacción se trató con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 10 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (284 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 303.

Etapa 2: 4-bromo-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida



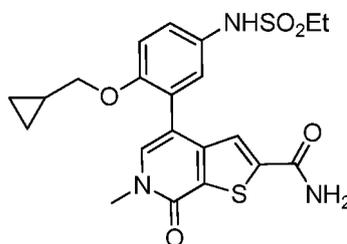
10 Usando un tubo cerrado herméticamente, una solución de 4-bromo-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (250 mg, 65 mmol) en MeOH (6 ml) en agitación a ta se trató con NH_3 2 N en metanol (8 ml). El tubo cerrado herméticamente se calentó a 45 °C durante 60 h. Después de enfriar a 0 °C, la suspensión resultante se filtró; la torta de filtro se lavó con MeOH (3 ml) frío (0 °C) e isopropil éter (3 ml) para proporcionar el compuesto del título (215 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 288.

15 Etapa 3: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida



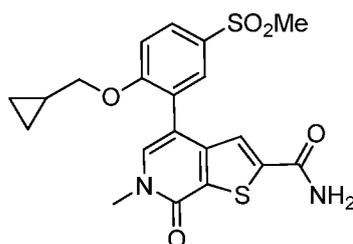
20 Una mezcla de 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (77 mg, 0,22 mmol), 4-bromo-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida (50 mg, 0,18 mmol), K_3PO_4 (93 mg, 0,44 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 10 %) en dioxano/ H_2O (1,6 ml/160 ul) se burbujó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente cerrado herméticamente se agitó a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,20 (m, 2 H) 0,36 (m, 2 H) 0,98 (m, 1 H) 1,14 (m, 3 H) 3,21 - 3,31 (m, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 3,98 (m, 2 H) 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,65 - 7,75 (m, 3 H) 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 447.

Ejemplo 266: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonilamino)fenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida



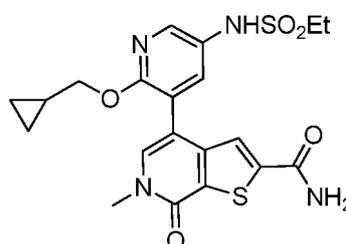
30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 265, sustituyendo N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etan-1-sulfonamida por 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ¹H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,09 - 0,19 (m, 2 H) 0,27 - 0,39 (m, 2 H) 0,86 - 1,02 (m, 1 H) 1,18 - 1,27 (m, 3 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,53 - 7,58 (m, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 8,19 - 8,30 (m, 1 H) 9,46 - 9,60 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 462.

35 **Ejemplo 267:** 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 265, sustituyendo 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,11 - 0,26 (m, 2 H) 0,27 - 0,41 (m, 2 H) 0,89 - 1,05 (m, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 3,61 (s, 3 H) 3,91 - 4,04 (m, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,63 - 7,76 (m, 3 H) 7,81 - 7,88 (m, 1 H) 7,92 - 7,99 (m, 1 H) 8,21 - 8,29 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 433.

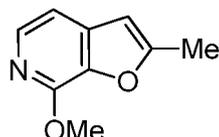
Ejemplo 268: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonylamino)piridin-3-il]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 265, sustituyendo N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]etanosulfonamida por 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,17 - 0,35 (m, 2 H) 0,39 - 0,57 (m, 2 H) 1,23 (m, 4 H) 3,00 - 3,17 (m, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 4,01 - 4,26 (m, 2 H) 6,11 - 6,40 (m, 1 H) 7,52 - 7,69 (m, 1 H) 7,74 - 7,84 (m, 1 H) 7,94 - 8,09 (m, 1 H) 9,14 - 10,31 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 463.

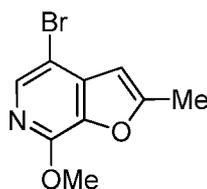
Ejemplo 269: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2,6-dimetil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

15 Etapa 1: 7-metoxi-2-metilfuro[2,3-c]piridina



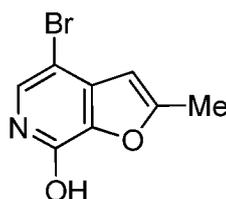
20 A una solución de 7-metoxifuro[2,3-c]piridina (2,9 g, 19,6 mmol) en THF (20 ml) en agitación en atmósfera de argón se le añadió n-BuLi (7,8 ml, 19,6 mmol) a -78 °C; la mezcla se transfirió a un baño de hielo a -30 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió MeI (4,2 g, 29,4 mmol). Después de que la mezcla se agitara a ta durante 18 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó más adelante sin más purificación. CLEM (M+H)⁺ = 164.

Etapa 2: 4-bromo-7-metoxi-2-metilfuro[2,3-c]piridina



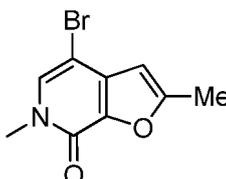
25 Una solución de 7-metoxi-2-metilfuro[2,3-c]piridina (3,2 g, 19,6 mmol) en ACN (30 ml) se trató con NBS (3,5 g, 19,7 mmol). Después de que la mezcla se agitara a ta durante 18 h, esta se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE = 30:1 ~ 5:1) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)⁺ = 243.

30 Etapa 3: 4-bromo-2-metil-6H-furo[2,3-c]piridin-7-ona



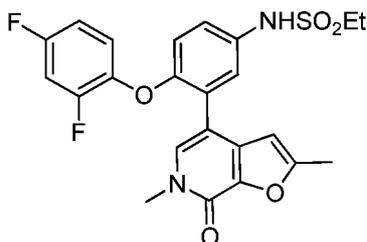
5 A una mezcla de 4-bromo-7-metoxi-2-metilfuro[2,3-c]piridina (3,0 g, 12,4 mmol) en DCM (30 ml) en agitación a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió BBr₃ (15,5 g, 62,0 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,50 g, 88 %). El material se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin más purificación. CLEM (M+H)⁺ = 229.

Etapa 4: 4-bromo-2,6-dimetilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 252, sustituyendo 4-bromo-2-metil-6H-furo[2,3-c]piridin-7-ona por 4-bromo-6H,7H-furo[2,3-c]piridin-7-ona. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,26 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 243.

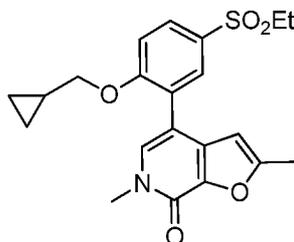
Etapa 5: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2,6-dimetil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida



15 Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilfuro[2,3-c]piridin-7-ona (200 mg, 0,83 mol), N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanosulfonamida (364 mg, 0,99 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0,09 mmol), K₃PO₄ (527 mg, 2,49 mmol) en dioxano/agua (4 ml/1 ml) se burbujeó con argón durante 5 min. La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 12 %)

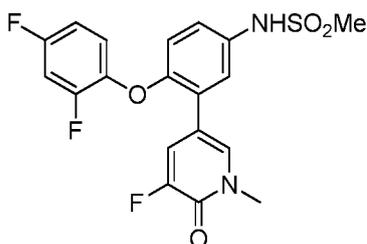
20 en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35-7,33 (m, 2 H) 7,12 (m, 1 H) 6,95-6,89 (m, 2 H) 6,81 (m, 2 H) 6,43 (s, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,16 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 475.

Ejemplo 270: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2,6-dimetilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



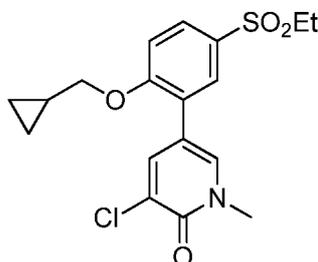
25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 5 del ejemplo 269, sustituyendo 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanosulfonamida. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 6,24 (s, 1 H) 3,94 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,14 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,18-1,16 (m, 1 H) 0,64-0,59 (m, 2 H) 0,32-0,28 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 402.

30 **Ejemplo 271:** N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida



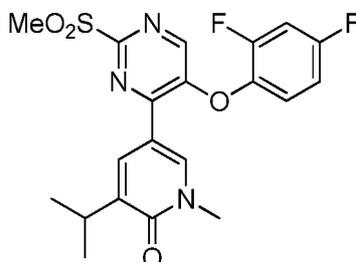
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 122, sustituyendo N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)fenil]metanosulfonamida por N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxy)fenil]etanosulfonamida. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,98 - 3,07 (m, 3 H) 3,52 - 3,60 (m, 3 H) 6,80 - 6,94 (m, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,14 - 7,24 (m, 2 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 9,67 - 9,76 (m, 1 H). CLEM (M+H) $^+$ = 425.

Ejemplo 272: 3-cloro-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona



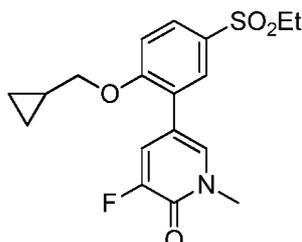
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 119, sustituyendo 3-cloro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona y 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonilbenceno por 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metanosulfonilbenceno. CLEM (M+H) $^+$ = 382.

Ejemplo 273: 5-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona



15 El compuesto del título se preparó en tres etapas. Usando condiciones similares a las descritas por Malhotra, y col. en Organic Letters 2013, vol. 15, n.º 14, págs. 3698-3701 (información de soporte, compuestos 4c y 3a), se alquiló 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2-ona en la posición 3 usando bromuro de isopropilmagnesio para dar 5-bromo-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona que se hizo reaccionar después con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano usando condiciones similares a las descritas en el ejemplo 248, etapa 2 para dar el pinacol éster, 1-metil-3-propan-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. Este pinacol éster se substituyó después por el pinacol éster del ejemplo 149, etapa 4 y se hizo reaccionar de la misma manera para obtener el compuesto del título. CLEM (M+H) $^+$ = 436.

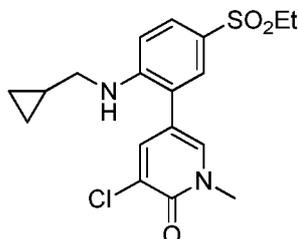
Ejemplo 274: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona



25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 119, sustituyendo 2-bromo-1-

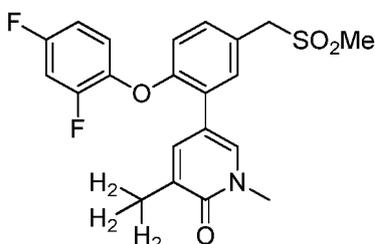
(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonilbenceno por 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metanosulfonilbenceno. CLEM (M+H)⁺ = 366.

Ejemplo 275: 3-cloro-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona



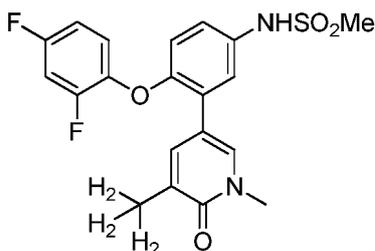
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 119, sustituyendo 3-cloro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona y N-(ciclopropilmetil)-4-etilsulfonil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metanosulfonilbenceno. CLEM (M+H)⁺ = 381.

Ejemplo 276: 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metanosulfonilmetil)fenil]-3-(²H₃)metil-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona



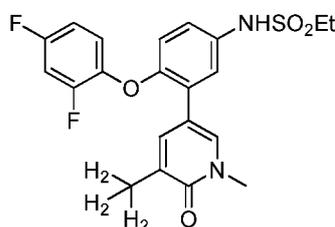
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 119, sustituyendo 3-(²H₃)metil-1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona y 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benceno por 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metanosulfonilbenceno. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,93 (s, 3 H) 3,49 (s, 3 H) 4,42 - 4,52 (m, 2 H) 6,81 - 6,89 (m, 1 H) 7,04 - 7,16 (m, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,30 - 7,35 (m, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 7,53 - 7,57 (m, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) CLEM (M+H)⁺ 423.

Ejemplo 277: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(²H₃)metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida



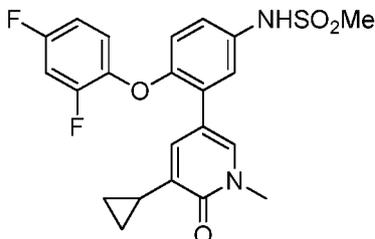
20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 122, sustituyendo N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida por N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida y 3-(²H₃)metil-1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,98 - 3,05 (m, 3 H) 3,44 - 3,50 (m, 3 H) 6,84 - 6,92 (m, 1 H) 7,01 - 7,18 (m, 3 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 1 H) 9,61 - 9,78 (s a, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 424.

25 **Ejemplo 278:** N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(²H₃)metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]etan-1-sulfonamida



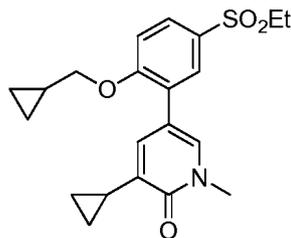
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 122, sustituyendo 3-(²H₃)metil-1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 - 1,25 (m, 3 H) 3,05 - 3,16 (m, 2 H) 3,45 - 3,49 (m, 3 H) 6,85 - 6,92 (m, 1 H) 6,99 - 7,20 (m, 4 H) 7,23 (m, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 9,60 - 9,85 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 438.

Ejemplo 279: N-[3-(5-ciclopropil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida



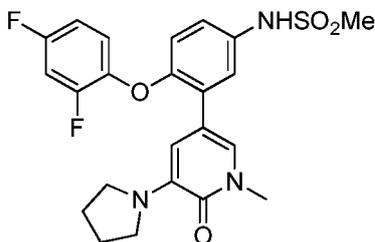
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 122, sustituyendo 3-ciclopropil-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona y N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida por N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,46 - 0,54 (m, 2 H) 0,77 - 0,88 (m, 2 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 2,98 - 3,05 (m, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 3 H) 6,89 - 6,95 (m, 1 H) 7,00 - 7,12 (m, 3 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 9,56 - 9,82 (s a, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 447.

Ejemplo 280: 3-ciclopropil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona



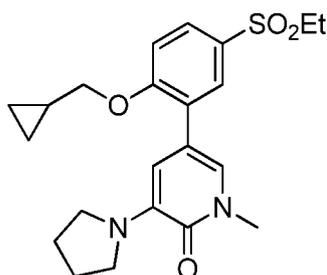
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 119, sustituyendo 3-ciclopropil-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona y 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonilbenceno por 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metanosulfonilbenceno. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,33 - 0,41 (m, 2 H) 0,55 - 0,61 (m, 2 H) 0,63 - 0,69 (m, 2 H) 0,83 - 0,91 (m, 2 H) 1,07 - 1,14 (m, 3 H) 1,19 - 1,25 (m, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,92 - 4,00 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,70 - 7,80 (m, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 388.

Ejemplo 281: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxo-5-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida



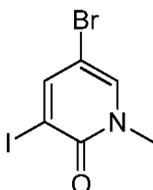
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 122, sustituyendo 1-metil-3-pirrolidin-1-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona y N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida por N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida. CLEM (M+H)⁺ = 476.

Ejemplo 282: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ona



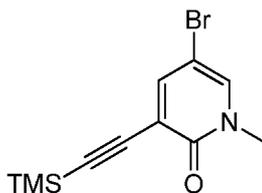
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 119, sustituyendo 1-metil-3-pirrolidin-1-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona y 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonilbenceno por 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metanosulfonilbenceno. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,33 - 0,40 (m, 2 H) 0,53 - 0,61 (m, 2 H) 1,08 - 1,14 (m, 3 H) 1,20 - 1,29 (m, 1 H) 1,81 - 1,90 (m, 4 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,35 - 3,35 (m, 1 H) 3,35 - 3,40 (m, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 3,94 - 4,03 (m, 2 H) 6,60 - 6,66 (m, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,68 - 7,79 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 417.

10 **Ejemplo 283:** N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-etinil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida Etapa 1: 5-bromo-3-yodo-1-metilpiridin-2-ona



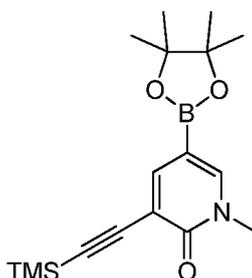
15 A una solución de 5-bromo-3-yodo-1H-piridin-2-ona (12,0 g, 40,01 mmol) en agitación en DMF seca (120 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió NaH (2,4 g, 60,02 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de que la mezcla se agitara a 0 °C durante 1 h, se añadió yodometano (11,4 g, 80,03 mmol) gota a gota. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml); el precipitado resultante se filtró, se recogió y se secó para dar el compuesto del título (12 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. El material se usó sin ninguna purificación más. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 3,60 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 315.

Etapa 2: 5-bromo-1-metil-3-(2-trimetilsililetinil)piridin-2-ona



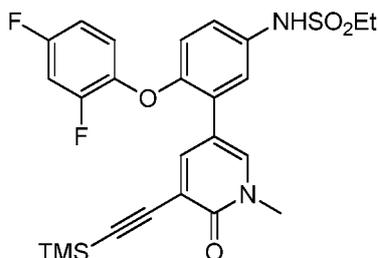
20 Una mezcla de 5-bromo-3-yodo-1-metilpiridin-2-ona (8,0 g, 25,48 mmol), etiniltrimetilsilano (2,7 g, 27,52 mmol), CuI (485 mg, 2,55 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,79 g, 2,55 mmol) y trietilamina (12,9 g, 127,4 mmol) en THF seco (100 ml) se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=5:1) para dar el compuesto del título (6 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 0,25 (s, 9H). CLEM (M+H)⁺ = 285.

Etapa 3: 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(2-trimetilsililetinil)piridin-2-ona



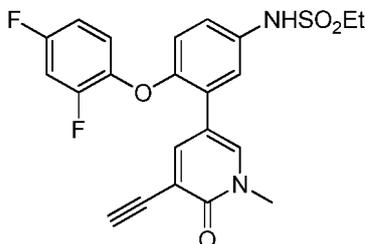
- Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(2-trimetilsililetinil)piridin-2-ona (9,0 g, 31,67 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (20,1 g, 79,16 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,8 g, 3,17 mmol), X-Phos (1,5 g, 3,17 mmol) y KOAc (18,65 g, 189,99 mmol) en dioxano anhidro (200 ml) se agitó a 70 °C en atmósfera de argón durante 12 h. Después de la mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 4:1) para dar el compuesto del título (3,5 g, 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 1,31 (s, 12 H), 0,25 (s, 9 H). CLEM (M+H)⁺ = 332 y 250.

Etapa 4: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(2-trimetilsililetinil)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida



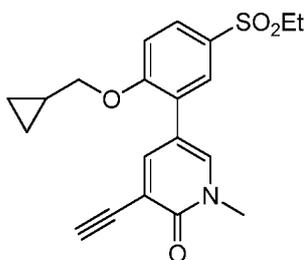
- Una mezcla de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(2-trimetilsililetinil)piridin-2-ona (200 mg, 0,6 mmol), N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida (197 mg, 0,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,05 mmol) y K₃PO₄ (267 mg, 1,26 mmol) en dioxano (6 ml) y H₂O (0,6 ml) se agitó a 70 °C en atmósfera de argón durante 12 h. Después de que la mezcla se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=2:1) para dar el compuesto del título (100 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 2 H), 6,87-6,83 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,14 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,24 (s, 9 H). CLEM (M+H)⁺ = 517.

Etapa 5: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-etinil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida

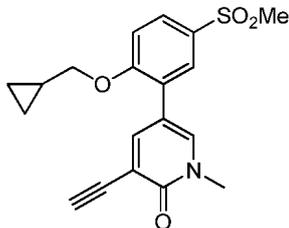


- A una mezcla de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(2-trimetilsililetinil)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida (100 mg, 0,19 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (157 mg, 1,14 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 12 h y se vertió en H₂O (30 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,14-7,11 (m, 1 H), 7,01-6,94 (m, 2 H), 6,89-6,86 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,34 (s, 1 H), 3,14 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 445.

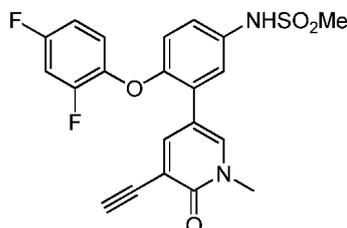
Ejemplo 284: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-etinil-1-metilpiridin-2-ona



- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 283, sustituyendo 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonilbenceno por N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida en la etapa 4. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,84-7,81 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,35 (s, 1 H), 3,13 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,32-1,27 (m, 4 H), 0,71-0,67 (m, 2 H), 0,40-0,37 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 372.

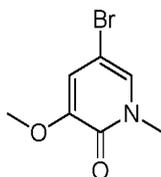
Ejemplo 285: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-etinil-1-metilpiridin-2-ona

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 283, sustituyendo 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonilbenceno por N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida en la etapa 4. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,34 (s, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 1,28-1,27 (m, 1 H), 0,70 -0,68 (m, 2 H), 0,38 -0,37 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 358.

Ejemplo 286: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-etinil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida

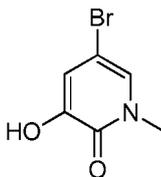
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 283, sustituyendo N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida por N-[3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida en la etapa 4. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,26-7,25 (m, 1 H), 7,15-7,10 (m, 1 H), 7,03-6,94 (m, 2 H), 6,91-6,84 (m, 1 H), 6,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,45 (s, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,35 (s, 1 H), 3,04 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 431.

15 **Ejemplo 287:** 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-(difluorometoxi)-1-metilpiridin-2-ona Etapa 1: 5-bromo-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



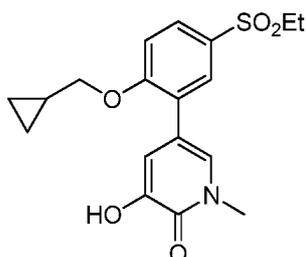
20 A una solución de 5-bromo-3-hidroxi-1H-piridin-2-ona (5,00 g, 26,31 mmol) en DMF (100 ml) en agitación a 0 °C se le añadió NaH (2,16 g, 53,95 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de 30 min, se añadió yodometano (9,33 g, 65,78 mmol) durante un periodo de 5 min. Después de que la mezcla se agitara a ta durante 12 h, esta se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml X 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (5,5 g, 96 %). El material se usó más adelante sin purificación adicional. CLEM (M+H)⁺ = 219.

Etapa 2: 5-bromo-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona



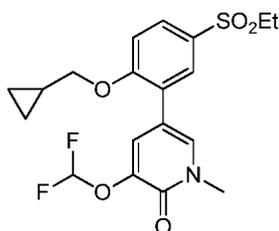
25 A una solución de 5-bromo-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona (5,60 g, 25,7 mmol) en agitación a 0 °C en DCM (100 ml) se le añadió BBr₃ (12,87 g, 51,4 mmol). Se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó a ta durante 5 h. Después de enfriar la mezcla a 0 °C, esta se inactivó con MeOH (5 ml), se concentró hasta casi sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (3 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,49 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 3,44 (s, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 205.

Etapa 3: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona



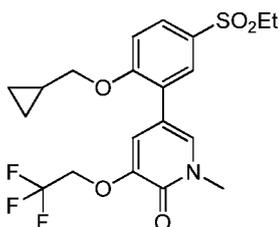
5 A una mezcla de 5-bromo-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona (1,00 g, 4,9 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,80 g, 4,9 mmol) en dioxano (30 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió K₃PO₄ (3,12 g, 14,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (358 mg, 0,49 mmol). Después de purgar la mezcla con nitrógeno, la mezcla se agitó a 90 °C con irradiación de microondas durante 1 h. Después de que la mezcla se filtrara, el filtrado se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (0,9 g, 51 %) en forma de un sólido de color púrpura. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,81 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,16-7,15 (m, 2 H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,12 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,32-1,27 (m, 4 H), 0,70-0,67 (m, 2 H), 0,39-0,36 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 364.

10 Etapa 4: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-(difluorometoxi)-1-metilpiridin-2-ona



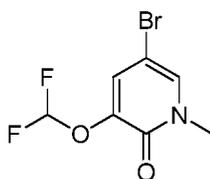
15 Una mezcla de 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona (50 mg, 0,14 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (252 mg, 1,65 mmol), K₂CO₃ (70 mg, 0,51 mmol) en dioxano (4 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. Después de que la mezcla se filtrara, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (16 mg, 28 %) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,84 (m, 1 H) 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,04 (m, 1 H) 3,95 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,13 (m, 3 H) 1,33-1,26 (m, 4H) 0,72-0,67 (m, 2H) 0,39-0,36 (m, 2H). CLEM (M+H)⁺ = 414.

Ejemplo 288: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona



20 Una mezcla de 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona (50 mg, 0,14 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (33 mg, 0,14 mmol), Cs₂CO₃ (134,48 mg, 0,42 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. Después de que la mezcla se filtrara, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (29 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,84 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 4,58 (m, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,14 (m, 2 H), 1,33-1,27 (m, 4H), 0,72-0,69 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 2H). CLEM (M+H)⁺ = 446.

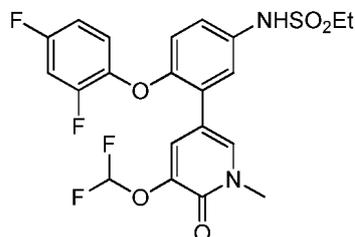
25 **Ejemplo 289:** N-[3-[5-(difluorometoxi)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]jetanosulfonamida Etapa 1: 5-bromo-3-(difluorometoxi)-1-metilpiridin-2-ona



30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 4 en el ejemplo 287, sustituyendo 5-bromo-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona por 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona. CLEM

(M+H)⁺ = 255.

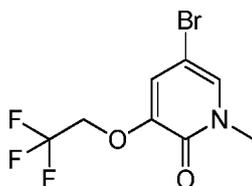
Etapas 2: N-[3-[5-(difluorometoxi)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



5 Una mezcla de 5-bromo-3-(difluorometoxi)-1-metilpiridin-2-ona (50 mg, 0,20 mmol), N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanosulfonamida (88 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg) y K₃PO₄ (85 mg, 0,40 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (5 gotas) se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 70 °C durante 8 h. Después de que la mezcla se filtrara, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,53 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 7,02-6,97 (m, 2H) 6,97-6,95 (m, 1 H) 6,77 (m, 1 H) 6,48 (s a, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,15 (c, J = 7,4 Hz, 2 H) 1,42 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 487.

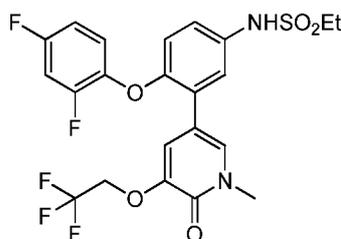
Ejemplo 290: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida

Etapas 1: 5-bromo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona



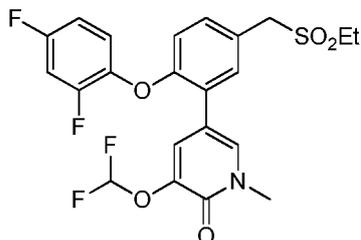
15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 288, sustituyendo 5-bromo-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona por 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona. CLEM (M+H)⁺ = 287.

Etapas 2: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida



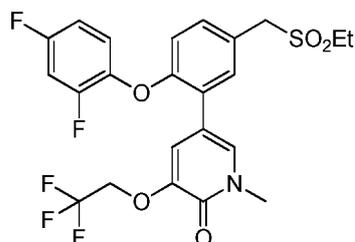
20 Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona (50 mg, 0,18 mmol), N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanosulfonamida (79 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg) y K₃PO₄ (76 mg, 0,36 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (5 gotas) se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 70 °C durante 8 h. Después de que la mezcla se filtrara, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,39 (m, 1 H) 7,32 (m, 1 H) 7,25 (d, J = 2,8 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 8,8 Hz, 1 H) 6,99-6,93 (m, 2 H) 6,88-6,83 (m, 1 H) 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 6,47 (s. a., 1 H), 4,56 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H) 3,15 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (M+H)⁺ = 519.

Ejemplo 291: 3-(difluorometoxi)-5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona



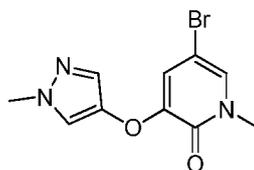
Una mezcla de 5-bromo-3-(difluorometoxi)-1-metilpiridin-2-ona (50 mg, 0,20 mmol), 2-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (79 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg) y K₃PO₄ (76 mg, 0,36 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (5 gotas) se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 70 °C durante 8 h. Después de que la mezcla se filtrara, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,09-6,96 (m, 3 H) 6,93-6,88 (m, 1H) 6,78 (m, 1 H) 4,21 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 2,97 (c, J = 7,6 Hz, 2 H) 1,43 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 486.

Ejemplo 292: 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona



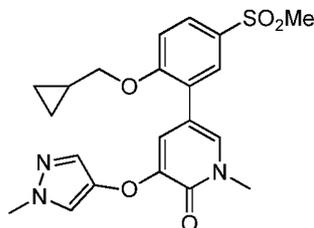
10 Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona (50 mg, 0,18 mmol), 2-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (88 mg, 0,20 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg) y K₃PO₄ (85 mg, 0,40 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (5 gotas) se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 70 °C durante 8 h. Después de que la mezcla se filtrara, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,41 (m, 2 H) 7,35 (m, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 7,07-6,96 (m, 2H) 6,92-6,87 (m, 1 H) 6,80 (m, 1 H), 4,51 (m, 2 H) 4,21 (s, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,97 (m, 2 H) 1,44 (m, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 518.

Ejemplo 293: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona Etapa 1: 5-bromo-1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona



20 Una solución 0,3 M de 5-bromo-3-cloro-1-metilpiridin-2-ona (124 mg, 0,56 mmol) en DMF se trató con Cs₂CO₃ (546 mg, 1,7 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 30 s antes de calentar a 140 °C mediante irradiación por microondas (normal) durante 150 min. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (15 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 60 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 19 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)⁺ = 285.

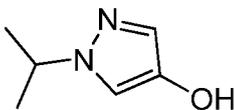
Etapa 2: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona



30 Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona (30 mg, 0,11 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (44 mg, 0,16 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg) and K₃PO₄ (57 mg, 0,26 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (200 ul) se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 75 °C durante 12 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho corto de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,12 - 0,36 (m, 2 H) 0,46 - 0,61 (m, 2 H) 0,99 - 1,17 (m, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 3 H) 3,55 - 3,60 (m, 3 H) 3,75 - 3,83 (m, 3 H) 3,88 - 3,96 (m, 2 H) 7,18 - 7,32 (m, 2 H) 7,32 - 7,40 (m, 1 H) 7,68 - 7,91 (m, 4 H). CLEM (M+H)⁺ = 430.

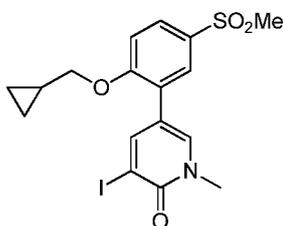
Ejemplo 294: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-propan-2-ilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona

Etapa 1: 1-propan-2-ilpirazol-4-ol



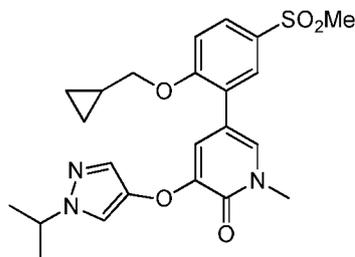
Una solución 0,4 M del 1-propan-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (472 mg, 2 mmol) en THF se agitó a 0 °C, se trató con una solución acuosa 2,5 M de NaOH (1,6 ml, 4 mmol) y H₂O₂ al 30 % (ac.) (453 µl, 4 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. Después de que el pH se ajustara a 3 mediante la adición de H₂SO₄ acuoso 2 N, la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 90 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 127.

10 Etapa 2: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-yodo-1-metilpiridin-2-ona



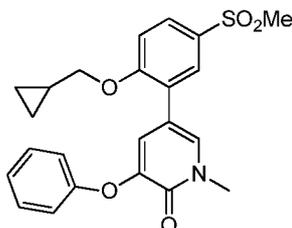
Una solución 0,2 M del compuesto del título (264 mg, 0,8 mmol) del ejemplo 98 en DMF en agitación a 0 °C se trató con tres partes iguales de N-yodosuccinimida (187 mg, 84 mmol). Después de 15 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con tiosulfato sódico al 10 % (ac.) (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido en bruto. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 0 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (333 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 460.

Etapa 3: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-propan-2-ilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona



Una mezcla de 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-yodo-1-metilpiridin-2-ona (91 mg, 0,2 mmol), 1-propan-2-ilpirazol-4-ol (45 mg, 0,36 mmol), CuI (4 mg, 10 %), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (8 µl, 0,04 mmol) y K₃PO₄ (85 mg, 0,4 mmol) en DMSO (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min, se tapó y se calentó a 110 °C durante 13 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho corto de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,18 - 0,26 (m, 2 H) 0,44 - 0,53 (m, 2 H) 1,03 - 1,10 (m, 1 H) 1,37 - 1,43 (m, 6 H) 3,17 - 3,21 (m, 3 H) 3,54 - 3,61 (m, 3 H) 3,87 - 3,93 (m, 2 H) 4,33 - 4,46 (m, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 1 H) 7,25 - 7,28 (m, 1 H) 7,33 - 7,36 (m, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 4 H). CLEM (M+H)⁺ = 458.

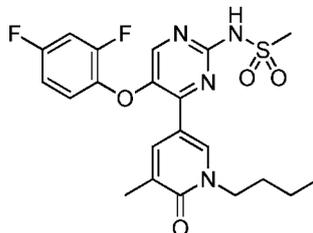
Ejemplo 295: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-fenoxipiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 294, sustituyendo fenol por 1-

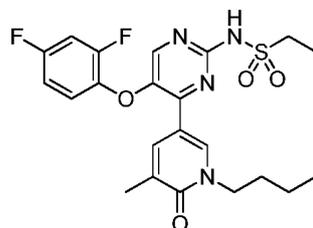
propan-2-ilpirazol-4-ol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,23 - 0,30 (m, 2 H) 0,41 - 0,50 (m, 2 H) 1,05 - 1,16 (m, 1 H) 3,17 - 3,22 (m, 3 H) 3,54 - 3,61 (m, 3 H) 3,88 - 3,97 (m, 2 H) 6,95 - 7,01 (m, 2 H) 7,04 - 7,11 (m, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 426

Ejemplo 296: N-[4-(1-butil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



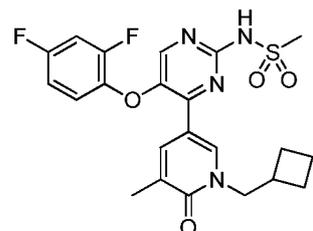
5 El compuesto del título se preparó en cuatro etapas de una manera similar a la del ejemplo 248 excepto porque se sustituyó 1-yodobutano por bromometilciclopropano en la etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,95 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,04-6,95 (m, 2 H), 6,90-6,88 (m, 1 H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,75-1,72 (m, 2 H), 1,39-1,33 (m, 2 H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 465,1 (M+H)⁺

10 **Ejemplo 297:** N-[4-(1-butil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida



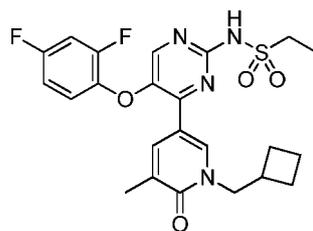
15 El compuesto del título se preparó en cuatro etapas de una manera similar a la del ejemplo 248 excepto porque se sustituyó 1-yodobutano por bromometilciclopropano en la etapa 1 y se sustituyó EtSO₂NH₂ por MeSO₂NH₂ en la etapa 4. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,83 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,04-6,95 (m, 2 H), 6,94-6,88 (m, 1 H), 4,00 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,64 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,75-1,72 (m, 2 H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,37-1,33 (m, 2 H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 479,1 (M+H)⁺

Ejemplo 298: N-[4-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida



20 El compuesto del título se preparó en cuatro etapas de una manera similar a la del ejemplo 248 excepto porque se sustituyó 1-(bromometil)ciclobutano por bromometilciclopropano en la etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,96 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,02-6,96 (m, 2 H), 6,91-6,89 (m, 1 H), 4,03 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 2,82-2,74 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,04-2,03 (m, 2 H), 1,89-1,85 (m, 2 H), 1,79-1,74 (m, 2 H). CLEM: 477,1 (M+H)⁺

Ejemplo 299: N-[4-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida

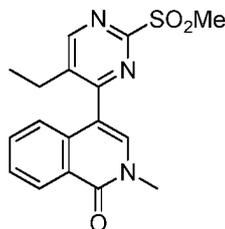


25 El compuesto del título se preparó en cuatro etapas de una manera similar a la del ejemplo 248 excepto porque se sustituyó 1-(bromometil)ciclobutano por bromometilciclopropano en la etapa 1 y se sustituyó EtSO₂NH₂ por MeSO₂NH₂

en la etapa 4. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,04-6,98 (m, 2 H), 6,97-6,88 (m, 1 H), 4,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,63 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,80-2,76 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,04-2,03 (m, 2 H), 1,89-1,76 (m, 4 H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). CLEM: 491,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

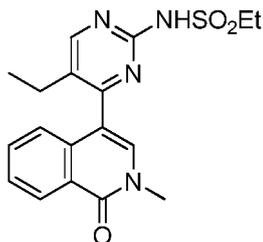
Ejemplo 300: N-[5-etil-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida

5 Etapa 1:



10 Se preparó 4-cloro-5-etil-2-metilsulfonilpirimidina de una manera similar a la del ejemplo 152, etapas 2-4 excepto porque se sustituyó butanoato de etilo por 2-(ciclopropilmetoxi)acetato de etilo en la etapa 2. Así preparadas, la 4-cloro-5-etil-2-metilsulfonilpirimidina y el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1 se hicieron reaccionar de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5. La cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=1:1~0:1) dio el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,90 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,64-7,55 (m, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,07 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (s, 3 H), 2,67 (c, $J = 8$ Hz, 2 H), 1,17 (t, $J = 8$ Hz, 3 H). CLEM: 344,0 ($\text{M}+1$) $^+$

Etapa 2: N-[5-etil-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida

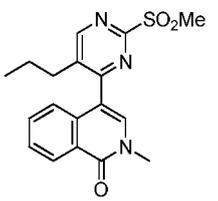
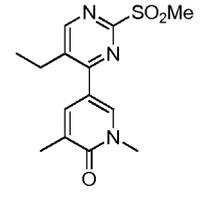
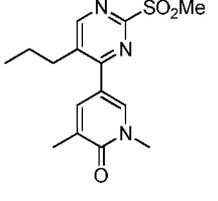
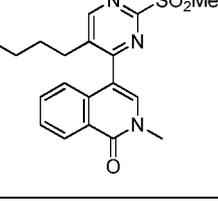
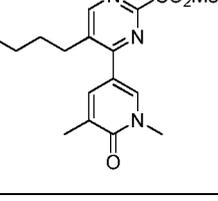


15 El compuesto del título de la etapa 1 se trató con EtSO_2NH_2 de una manera similar a la del ejemplo 155 para dar el compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,59 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,63 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,55 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,64 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 2,52 (c, $J = 8$ Hz, 2 H), 1,44 (t, $J = 8$ Hz, 3 H), 1,09 (t, $J = 8$ Hz, 3 H).
20 CLEM: 373,0 ($\text{M}+1$) $^+$

25 Los **ejemplos 301, 303-305** en la tabla 16 se prepararon de una manera multietapa similar a la del ejemplo 300, etapa 1 en la que el pentanoato de etilo se convirtió en 4-cloro-2-metilsulfonil-5-propilpirimidina y el hexanoato de etilo se convirtió en 5-butil-4-cloro-2-metilsulfonilpirimidina. Así preparadas, tanto la 4-cloro-2-metilsulfonil-5-propilpirimidina como la 5-butil-4-cloro-2-metilsulfonilpirimidina se acoplaron ambas al compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1 o a 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2(1H)-piridinona de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5, para dar los compuestos del título. Se preparó el ejemplo 302 a partir de 4-cloro-5-etil-2-metilsulfonilpirimidina (descrita en el ejemplo 300, etapa 1) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2(1H)-piridinona, que se hicieron reaccionar también de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5.

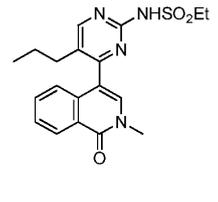
30 El **ejemplo 302** en la tabla 16 se preparó a partir de 4-cloro-5-etil-2-metilsulfonilpirimidina (descrita en el ejemplo 300, etapa 1) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2(1H)-piridinona, que se hicieron reaccionar también de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5.

Tabla 16

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
301		2-metil-4-(2-metilsulfonyl-5-propilpirimidin-4-il)isoquinolin-1-ona	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,88 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,65-7,55 (m, 2 H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 8 Hz, 2 H), 1,56-1,50 (m, 2 H), 0,83 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).	358
302		5-(5-etil-2-metilsulfonylpirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,73 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 2,90 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)	308
303		1,3-dimetil-5-(2-metilsulfonyl-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona		322
304		4-(5-butil-2-metilsulfonylpirimidin-4-il)-2-metilisoquinolin-1-ona		372
305		5-(5-butil-2-metilsulfonylpirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,70 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 2,84 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,68 (m, 2 H, superpuesto con el pico de agua), 1,41 (m, 2 H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).	336

Los **ejemplos 306-310** en la tabla 17 se prepararon de una manera similar a la del ejemplo 300, etapa 2, en la que cada uno de los ejemplos 301-305 se trataron con EtSO₂NH₂ para dar el compuesto del título.

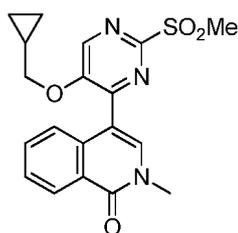
Tabla 17

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)	Se preparó a partir del Ej. n.º
306		N-[4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,58 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,67-3,61 (m, 2 H), 2,47 (t, J = 8 Hz, 2 H), 1,51-1,47 (t, J = 8 Hz, 2 H), 1,45-1,41 (t, J = 8 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 8 Hz, 3 H).	387	301

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN 1H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)	Se preparó a partir del Ej. n.º
307		N-[4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-etilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,47 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,67 (m, 5 H), 2,75 (c, J = 8 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,45 (t, J = 8 Hz, 3 H), 1,26 (t, J = 8 Hz, 3 H)	337	302
308		N-[4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,42 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 3,69 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3,65 (d, J = 8 Hz, 3 H), 2,66 (c, J = 8 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,62-1,60 (m, 2 H), 1,45 (t, J = 8 Hz, 3 H), 0,98 (t, J = 8 Hz, 3 H)	351	303
309		N-[5-butil-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,57 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,65-7,61 (m, 1 H), 7,58-7,53 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,67-3,61 (m, 2 H), 2,48 (t, J = 8 Hz, 2 H), 1,46-1,39 (m, 5 H), 1,23-1,16 (m, 2 H), 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	401	304
310		N-[5-butil-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,47 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,68-3,62 (m, 5 H), 2,69 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,55-1,46 (m, 2 H), 1,40-1,37 (m, 5 H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	365	305

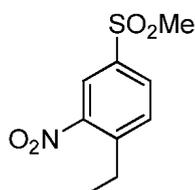
Ejemplo 311: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



El compuesto del título del ejemplo 152, etapa 5 se purificó por CLAR preparativa para dar un polvo de color crema. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,53 (s, 2 H), 7,67-7,63 (m, 2 H), 7,57-7,52 (m, 2 H), 4,06 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 1,17 (m, 1 H), 0,61 (m, 2 H), 0,30 (m, 2 H). CLEM: 386,1 (M+1)⁺

Ejemplo 312: 5-(2-etil-5-metilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona

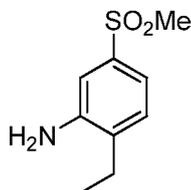
Etapas 1: 1-etil-4-metilsulfonil-2-nitrobenzoceno



Bromo-4-metilsulfonil-2-nitrobenzoceno (2 g, 7,0 mmol), ácido etilborónico (0,57 g, 7,7 mmol), K₂CO₃ (3,0 g, 21 mmol),

Pd(dppf)Cl₂ (0,29 g, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano/agua (4:1) (24 ml) se calentaron a 85 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. La cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA =6:1) dio el compuesto del título (0,66 g, 40 %) en forma de un sólido de color pardo.

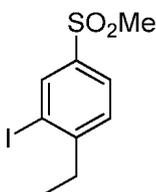
Etapa 2: 2-etil-5-metilsulfonilanilina



5

El compuesto del título de la etapa 1 (0,6 g, 2,6 mmol) y paladio sobre carbono (0,18 g) en CH₃OH (20 ml) se hidrogenó a 101,325 kPa. durante 6 h. La cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA =6:1) dio el compuesto del título (0,49 g, 94 %) en forma de un líquido de color pardo.

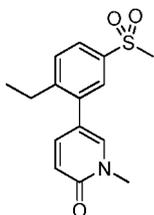
Etapa 3: 1-etil-2-yodo-4-metilsulfonilbenceno



10

Al compuesto del título de la etapa 2 (155 mg, 0,8 mmol) en HCl 5 M (3 ml) y H₂O (4 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió NaNO₂ (66 mg, 0,96 mmol). Después de agitar 0 °C durante 30 min, se añadió KI (1,33 g, 8 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla se calentó a ta y se agitó 1 h. La cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA =3:1) dio el compuesto del título (213 mg, 86 %) en forma de un sólido de color pardo.

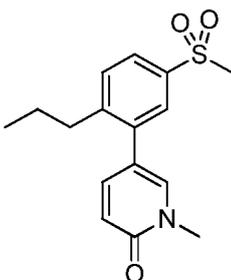
15 Etapa 4: 5-(2-etil-5-metilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona



20

El compuesto del título de la etapa 3 (62 mg, 0,2 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (57 mg, 0,24 mmol), K₂CO₃ (82 mg, 0,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6,2 mg) en 1,4-dioxano/agua (4:1) (5 ml) se calentaron a 85 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. La cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA =1:1) dio el compuesto del título (56,6 mg, 97 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,66 (3H, t, J = 6,0 Hz), 2,63-2,71 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,60 (3H, s), 6,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,28-7,33 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (1H, s), 7,82-7,85 (1H, m). CLEM: 292 (M+1)⁺

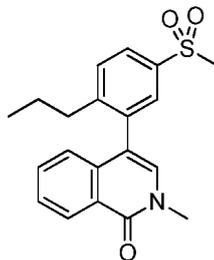
Ejemplo 313: 1-metil-5-(5-metilsulfonil-2-propilfenil)piridin-2-ona



25

El compuesto del título se preparó en cuatro etapas de una manera similar a la del ejemplo 312, etapas 1-4 excepto porque se sustituyó ácido propilborónico por ácido etilborónico en la etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,74-2,78 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H), 0,93-0,90 (m, 3H). CLEM: 306 (M+1)⁺

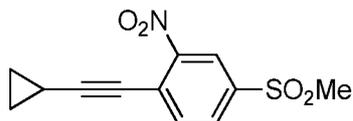
Ejemplo 314: 2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-propilfenil)isoquinolin-1-ona



5 El compuesto del título se preparó en cuatro etapas de una manera similar a la del ejemplo 312, etapas 1-4 excepto porque se sustituyó ácido propilborónico por ácido etilborónico en la etapa 1 y el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1 se sustituyó por 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 4. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,18 (m, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 2H), 0,82-0,78 (m, 3H).). CLEM: 356 (M+)⁺

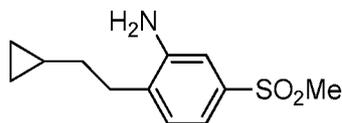
Ejemplo 315: 5-[2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona

10 Etapa 1: 2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenilamina



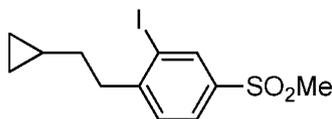
15 bromo-4-metilsulfonil-2-nitrobenzoceno (1,5 g, 5,36 mmol), etinilciclopropano (0,7 g, 10,72 mmol), K₂CO₃ (1,5 g, 10,72 mmol) en CH₃CN (30 ml), Pd(ACN)₂Cl₂ (55,5 mg, 0,21 mmol) y X-phos (128 mg, 0,27 mmol) en atmósfera de N₂ se calentaron a 45 °C durante 3 h. El tratamiento de extracción con EA y la CCF preparativa (PE: EtOAc = 5:1) dio el compuesto del título (1,2 g).

Etapa 2: 2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenilamina



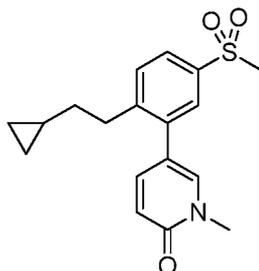
20 El compuesto del título de la etapa 1 (1,2 g) se hidrogenó en MeOH (45 ml) de una manera similar a la del ejemplo 312, etapa 2. La CLAR preparativa dio el compuesto del título (422 mg, 41 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,19-7,13 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,60-2,56 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 2H) 0,68-0,65 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 2H).

Etapa 3: 1-(2-ciclopropiletil)-2-yodo-4-metilsulfonilbenzoceno



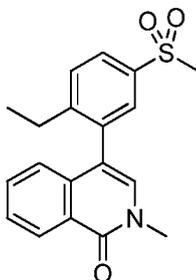
25 El compuesto del título de la etapa 2 (442 mg, 1,85 mmol) en HCl 5 M (10 ml) se trató con NaNO₂ (167 mg, 2,41 mmol) seguido de KI (3,07 g, 18,50 mmol) en H₂O (8 ml) de una manera similar a la del ejemplo 312, etapa 3. El trabajo de extracción con EA y la cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=10:1) dieron el compuesto del título (600 mg, 93 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 6,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,86-2,82 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 0,69-0,64 (m, 1H), 1,42-0,37 (m, 2H), 0,04-0,01 (m, 2H).

Etapa 4: 5-[2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona



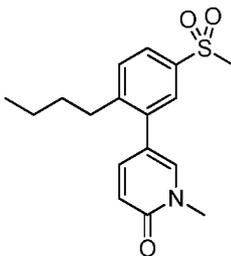
- 5 El compuesto del título de la etapa 3 (120 mg, 0,34 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (89 mg, 0,37 mmol), Na_2CO_3 (72 mg, 0,68 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 mg) en DMF/ H_2O (6 ml/1,5 ml) en atmósfera de N_2 se calentaron a 100 °C durante 1 h. El trabajo de extracción con EA y la CCF preparativa (PE: EtOAc = 0:1) dieron el compuesto del título (62 mg, 55 %). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,92 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 6,69 (m, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,89-2,86 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 0,68-0,65 (m, 1H), 0,45-0,40 (m, 2H), 0,04-0,00 (m, 2H). CLEM: 332 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 316: 4-(2-etil-5-metilsulfonylfenil)-2-metilisquinolin-1-ona

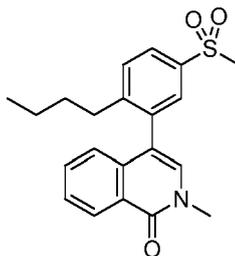


- 10 El compuesto del título del ejemplo 312, etapa 3, se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1, de una manera similar a la del ejemplo 312, etapa 4, para dar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,10 (3H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,51-2,56 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,67 (3H, s), 6,97-7,02 (2H, m), 7,52-7,59 (3H, m), 7,80 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz). CLEM: 342 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 317: 5-(2-butil-5-metilsulfonylfenil)-1-metilpiridin-2-ona



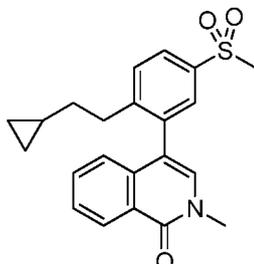
- 15 El compuesto del título se preparó en cuatro etapas de una manera similar a la del ejemplo 312, etapas 1-4, excepto porque se sustituyó el ácido butilborónico por ácido etilborónico en la etapa 1. RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 0,89 (3H, t, $J = 8,0$ Hz), 1,28-1,35 (2H, m), 1,54-1,58 (2H, m), 2,73-2,77 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,67 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,58-7,62 (2H, m), 7,78 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 7,89-7,92 (1H, m). CLEM: 320 ($\text{M}+1$)⁺
- 20 **Ejemplo 318:** 4-(2-butil-5-metilsulfonylfenil)-2-metilisquinolin-1-ona



El compuesto del título se preparó en cuatro etapas de una manera similar a la del ejemplo 312, etapas 1-4, excepto porque se sustituyó el ácido butilborónico por ácido etilborónico en la etapa 1 y el compuesto del título del ejemplo 89,

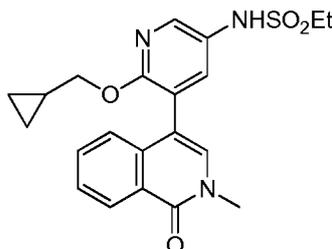
etapa 1 se sustituyó por 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 4. RMN ^1H (300 MHz, Me-OH- d_4): δ 0,73 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,14-1,21 (2H, m), 1,43-1,51 (2H, m), 2,45-2,64 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,70 (3H, s), 7,07 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,57-7,70 (3H, m), 7,82 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,98-8,01 (1H, m), 8,44-8,47 (1H, m). CLEM: 370 (M+1)⁺

5 **Ejemplo 319:** 4-[2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



El compuesto del título del ejemplo 315, etapa 3, se hizo reaccionar con el compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1, de una manera similar a la del ejemplo 315, etapa 4, para dar el compuesto del título. RMN ^1H (CD $_3$ OD, 400 MHz): δ 8,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,94-2,89 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 1H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,01-0,00 (m, 2H). CLEM: 382 (M+1)⁺

Ejemplo 320: N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonamida



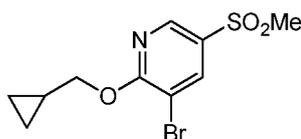
Una mezcla de N-[5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]etanosulfonamida (60 mg, 0,21 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (77 mg, 0,23 mmol), Pd $_2$ (dba) $_3$ (7 mg), XPhos (7 mg) y K $_3$ PO $_4$ (111 mg, 0,51 mmol) en dioxano (1,2 ml) y agua (140 μ l) se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho corto de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,09 - 0,15 (m, 2 H) 0,29 - 0,40 (m, 2 H) 0,97 - 1,08 (m, 1 H) 1,20 - 1,28 (m, 3 H) 3,07 - 3,16 (m, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 4,02 - 4,18 (m, 2 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 7,52 (s, 3 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 8,27 - 8,33 (m, 1 H) 9,47 - 10,31 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 414.

Ejemplo 321: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilpiridin-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona Etapa 1: 3-bromo-2-cloro-5-metilsulfonilpiridina



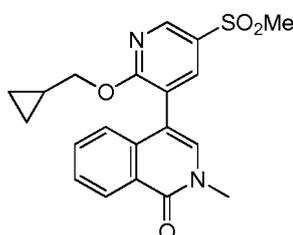
Una solución 0,5 M de cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (1,5 g, 5,2 mmol) en THF se añadió gota a gota a una mezcla de NaHCO $_3$ (521 mg) y sulfito sódico (847 mg) y se agitó a ta en agua (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se trató con yodometano (1,5 ml, 23 mmol) y después se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 ml X 3); las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (952 mg, 68 %). CLEM (M+H)⁺ = 271.

Etapa 2: 3-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilpiridina



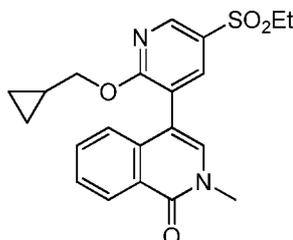
Una solución de ciclopropilmetanol (146 μ l, 1,8 mmol) en agitación en DMF (3 ml) a 0 °C se trató con NaH (75 mg, 1,9 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se trató con una solución de 3-bromo-2-cloro-5-metilsulfonylpiridina (400 mg, 1,5 mmol) en DMF (3 ml) mediante adición gota a gota. Después del baño de hielo se retiró, la mezcla se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 85 %) en hexanos para dar el compuesto del título (298 mg, 65 %). CLEM (M+H)⁺ = 307.

10 Etapa 3: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylpiridin-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



Una mezcla de 3-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylpiridina (67 mg, 0,22 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (60 mg, 0,21 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg), XPhos (7 mg) y K₃PO₄ (111 mg, 0,51 mmol) en dioxano (1,2 ml) y agua (140 μ l) se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho corto de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,12 - 0,26 (m, 2 H) 0,28 - 0,47 (m, 2 H) 1,02 - 1,15 (m, 1 H) 3,30 - 3,32 (m, 3 H) 3,54 - 3,62 (m, 3 H) 4,02 - 4,41 (m, 2 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 8,16 - 8,22 (m, 1 H) 8,26 - 8,35 (m, 1 H) 8,70 - 8,79 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 385.

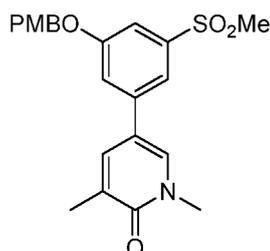
20 **Ejemplo 322:** 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylpiridin-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 321, sustituyendo yodoetano por yodometano en la etapa 1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,09 - 0,15 (m, 2 H) 0,31 - 0,40 (m, 2 H) 0,98 - 1,07 (m, 1 H) 1,20 - 1,28 (m, 3 H) 3,07 - 3,17 (m, 2 H) 3,54 - 3,58 (m, 3 H) 3,99 - 4,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 3 H) 7,63 - 7,70 (m, 1 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 8,27 - 8,32 (m, 1 H) 9,40 - 10,08 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 399.

25

Ejemplo 323: 5-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

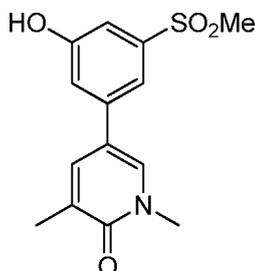


Una mezcla de 1-bromo-3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonylbenceno (450 mg, 1,2 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (300 mg, 1,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (88 mg) y K₃PO₄ (654 mg, 3 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (800 μ l) se purgó con nitrógeno durante 7 min, se tapó y se calentó a 75 °C durante 1 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho corto de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por

30

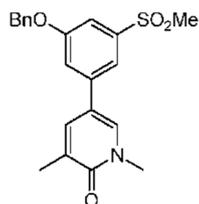
5 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (416 mg, 83 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,05 - 2,14 (s, 3 H) 3,25 - 3,28 (s, 3 H) 3,49 - 3,57 (s, 3 H) 3,74 - 3,81 (s, 3 H) 5,12 - 5,22 (s, 2 H) 6,93 - 7,03 (m, 2 H) 7,34 - 7,47 (m, 3 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 1 H) 8,14 - 8,22 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 414.

Ejemplo 324: 1,3-dimetil-5-(3-metilsulfonyl-5-fenilmetoxifenil)piridin-2-ona Etapa 1: 5-(3-hidroxi-5-metilsulfonylfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



10 Una solución de 5-[3-(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona (410 mg, 1 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó a 100 °C durante 8 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml X 3); las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se suspendió en etil éter, se sometió a ultrasonidos durante 3 min y se filtró. La torta de filtro se recogió para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 68 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM (M+H)⁺ = 294.

15 Etapa 2: 1,3-dimetil-5-(3-metilsulfonyl-5-fenilmetoxifenil)piridin-2-ona



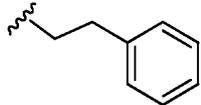
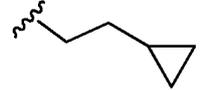
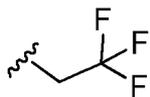
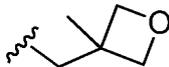
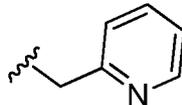
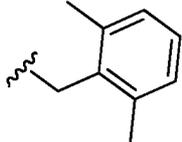
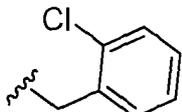
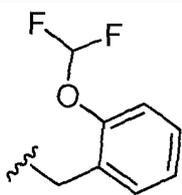
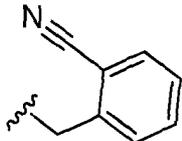
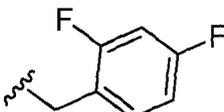
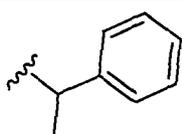
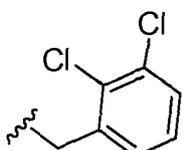
20 Una mezcla tapada de 5-(3-hidroxi-5-metilsulfonylfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona (25 mg, 0,085 mmol), bromuro de bencilo (20 mg, 0,12 mmol) y Na₂CO₃ (18 mg, 0,17 mmol) en DMF (600 ul) se calentó a 80 °C durante 90 min. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con ACN (500 ul), el filtrado se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 25 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,08 - 2,13 (m, 3 H) 3,26 - 3,28 (m, 3 H) 3,51 - 3,57 (m, 3 H) 5,22 - 5,34 (m, 2 H) 7,33 - 7,47 (m, 4 H) 7,48 - 7,53 (m, 2 H) 7,54 - 7,60 (m, 1 H) 7,67 - 7,71 (m, 1 H) 7,83 - 7,88 (m, 1 H) 8,17 - 8,22 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 384.

25 **Para los ejemplos 325-340** en la tabla 18, el compuesto del título de la etapa 1 en el ejemplo 324 se O-alquiló con el haluro de alquilo apropiado de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 324. Para los ejemplos 332-340, se sustituyó Cs₂CO₃ por Na₂CO₃.

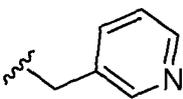
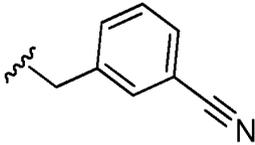
Tabla 18

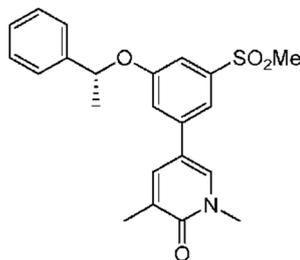
Ej. n.º	R ¹	Nombre	EM (M+ H)
325		5-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	348

(continuación)

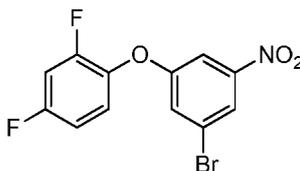
Ej. n.º	R ¹	Nombre	EM (M+ H)
326		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonyl-5-(2-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona	398
327		5-[3-(2-ciclopropiletoxi)-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	362
328		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonyl-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona	376
329		1,3-dimetil-5-[3-[(3-metiloxtan-3-il)metoxi]-5-metilsulfonylfenil]piridin-2-ona	378
330		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonyl-5-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]piridin-2-ona	385
331		5-[3-[(2,6-dimetilfenil)metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	412
332		5-[3-[(2-clorofenil)metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	419
333		5-[3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	450
334		2-[[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-metilsulfonylfenoxi]metil]benzonitrilo	409
335		5-[3-[(2,4-difluorofenil)metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	420
336		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonyl-5-(1-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona	398
337		5-[3-[(2,3-diclorofenil)metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	453

(continuación)

Ej. n.º	R ¹	Nombre	EM (M+ H)
338		1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]piridin-2-ona	385
339		3-[[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-metilsulfonilfenoxi]metil]benzonitrilo	409
340		5-(3-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	346

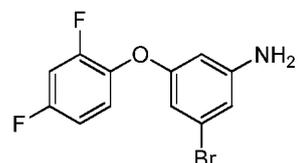
Ejemplo 341: 1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-[(1R)-1-feniletotoxi]fenil]piridin-2-ona

Una solución de (1S)-1-feniletan-1-ol (14 mg, 0,11 mmol) en THF (1 ml) en agitación a ta en atmósfera de nitrógeno se trató con trifetilfosfina (38 mg, 0,15 mmol) y 5-(3-hidroxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona (33 mg, 0,11 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con DIAD (29 mg, 0,15 mmol). La entrada de nitrógeno se retiró y la mezcla se agitó (sistema cerrado) durante 18 h. Después de que la mezcla de reacción se diluyera con EtOAc (10 ml), esta se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico (ac.), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con ACN (1 ml) y se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,61 (d, J=6,4, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 5,70 - 5,80 (c, J=6,4, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,44 - 7,51 (m, 3 H) 7,56 - 7,63 (m, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 1 H) 8,08 - 8,15 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 398.

Ejemplo 342: N-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida Etapa 1: 1-(3-bromo-5-nitrofenoxi)-2,4-difluorobenceno

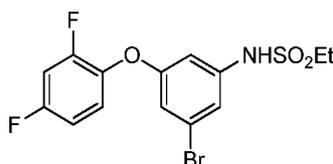
Una mezcla de 2,4-difluorofenol (286 mg, 2,2 mmol) y 1-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzono (440 mg, 2 mmol) en DMF (4,5 ml) se trató con K₂CO₃ (304 mg, 2,2 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C mediante irradiación por microondas (normal) durante 5 h. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (15 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N (ac.) (15 ml), agua (15 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 25 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)⁺ = 339.

Etapa 2: 3-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)anilina



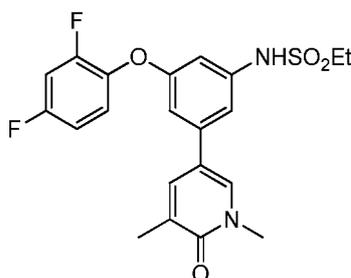
Una mezcla de 1-(3-bromo-5-nitrofenoxi)-2,4-difluorobenceno (54 mg, 0,16 mmol), cloruro de amonio (18 mg, 0,32 mmol) y polvo de hierro (45 mg, 0,80 mmol) suspendida en THF (300 ul), agua (100 ul) y etanol (300 ul) se calentó a 100 °C usando irradiación por microondas (normal) durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con MeOH (~ 5 ml). El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 20 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)⁺ = 301.

Etapa 3: N-[3-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)fenil]jetanosulfonamida



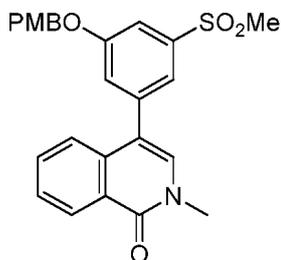
Se añadió cloruro de etilsulfonilo (15 ul, 0,16 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 3-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)anilina (48 mg, 0,16 mmol) y piridina (40 ul, 0,48 mmol) en DCM (320 ul) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se dejara calentar a ta y en agitación durante 12 h, esta se trató con HCl 1 N (1 ml) y se extrajo con DCM (3 X 5 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 60 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 95 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)⁺ = 393.

Etapa 4: N-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida



Una mezcla de N-[3-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)fenil]jetanosulfonamida (70 mg, 0,17 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (44 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg) and K₃PO₄ (92 mg, 0,42 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (133 ul) se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 75 °C durante 1 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho corto de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (del 0 al 10 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 - 1,22 (m, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 3,50 (s, 3 H) 6,65 - 6,70 (m, 1 H) 6,92 - 6,96 (m, 1 H) 7,05 - 7,10 (m, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 1 H) 7,56 - 7,59 (m, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 9,76 - 9,94 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 435.

Ejemplo 343: 4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

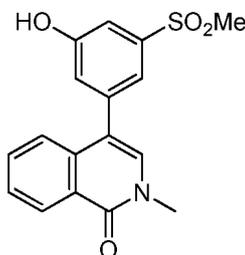


Una mezcla de 1-bromo-3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilbenzoceno (103 mg, 0,28 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (79 mg, 0,28 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) y K₃PO₄ (153 mg, 0,7 mmol) en dioxano (1,9 ml) y agua (100 ul) se purgó con nitrógeno durante 10 min, se tapó y se calentó a 75 °C durante 15 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho corto de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 80 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 3,30 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 5,14 - 5,28 (m, 2 H) 6,88 - 7,04 (m, 2 H) 7,32 - 7,80 (m, 9 H) 8,29 - 8,43 (m, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 450.

Ejemplo 344: 2-metil-4-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)isoquinolin-1-ona

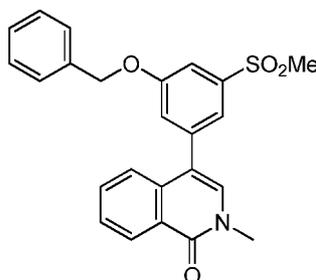
Etapa 1: 4-(3-hidroxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona



5

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 324, sustituyendo 4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona por 5-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona en la etapa 1. CLEM (M+H)⁺ = 330.

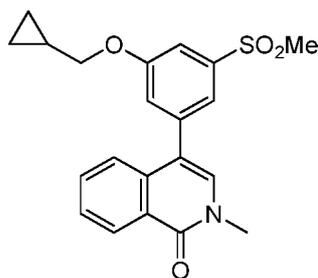
Etapa 2: 2-metil-4-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)isoquinolin-1-ona



10

Una mezcla tapada de 4-(3-hidroxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona (25 mg, 0,076 mmol), bromuro de bencilo (20 mg, 0,12 mmol), y Cs₂CO₃ (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (600 ul) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con ACN (500 ul), el filtrado se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 38 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)⁺ = 420.

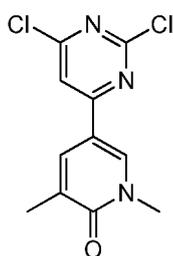
15 **Ejemplo 345:** 4-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 344, sustituyendo bromuro de ciclopropilmetilo por bromuro de bencilo en la etapa 2. CLEM (M+H)⁺ = 384.

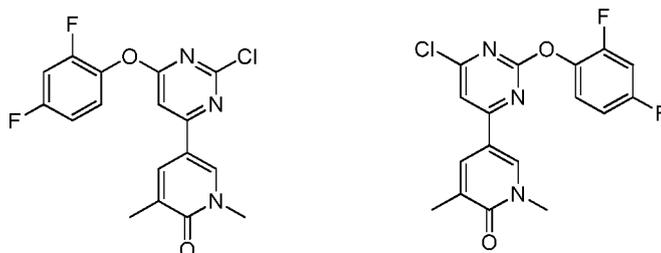
Ejemplo 346: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il] etanosulfonamida

20 Etapa 1: 5-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



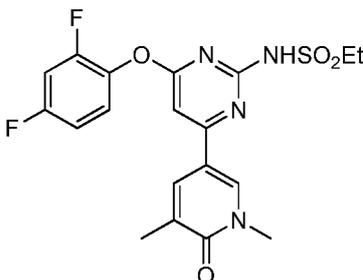
- 5 Una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina (275 mg, 1,5 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (246 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg), trifetilfosfina (16 mg) y Na₂CO₃ 2 M (1 ml, 2 mmol) en THF (6,7 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, se tapó y se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho corto de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente (del 0 al 100 %) de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 271.

Etapa 2: 5-[2-cloro-6-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona y 5-[6-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



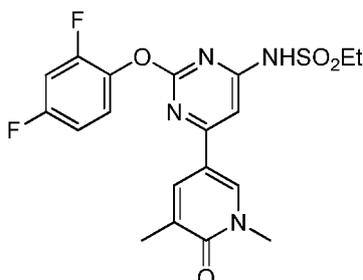
- 10 Una mezcla de 2,4-difluorofenol (25 mg, 0,19 mmol) y 5-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona (50 mg, 0,19 mmol) en DMF (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se trató con K₂CO₃ (304 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (10 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N (ac.) (5 ml), agua (15 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 0 al 50 %) en DCM para proporcionar una mezcla sin separar de los compuestos del título regioisoméricos (66 mg, 96 % combinados) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 364 para ambos regioisómeros.

Etapa 3: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida



- 20 Una solución de etanosulfonamida (80 mg, 0,73 mmol) en DMF (2 ml) se trató con NaH (27 mg, 0,68 mmol, 60 % en peso). Después de 15 min, la mezcla se trató con una solución en DMF (1 ml) de los compuestos del título obtenidos en la etapa 2. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 14 h. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (10 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La CLAR preparativa aisló ambos regioisómeros en forma de los ejemplos 346 y 347. El compuesto del título (6 mg, 8 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ
- 25 ppm 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 3,11 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 6,81 (s, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,47 (s, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 11,37 (s a, 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 437.

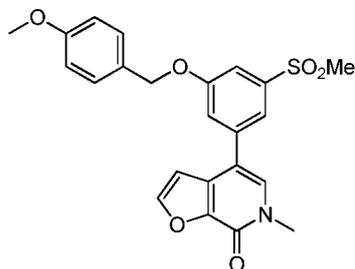
Ejemplo 347: N-[2-(2,4-difluorofenoxi)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-4-il]etanosulfonamida



- 30 La CLAR preparativa del ejemplo 346, etapa 3 también aisló este regioisómero. El compuesto del título (2 mg, 3 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 - 1,13 (m, 3 H) 2,08 - 2,12 (m, 3 H) 3,11 - 3,23 (m, 2 H) 3,54 - 3,57 (m, 3 H) 7,14 - 7,28 (m, 2 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 8,04 - 8,09 (m, 1 H) 8,52 - 8,57 (m, 1 H) 10,92 - 11,26 (m, 1 H), ambos en forma de sólidos de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 437.

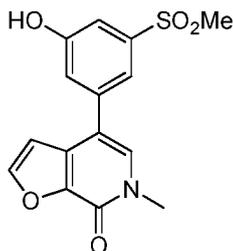
Ejemplo 348: 4-[3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona

Etapa 1: 4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



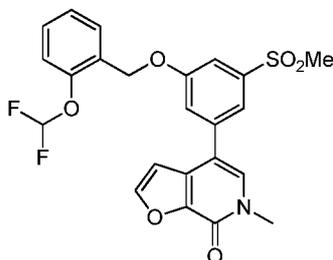
- 5 Una mezcla de 1-bromo-3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonylbenceno (470 mg, 1,27 mmol), 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[2,3-c]piridin-7-ona (316 mg, 1,15 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (84 mg) y K₃PO₄ (610 mg, 2,9 mmol) en dioxano (7 ml) y agua (700 ul) se purgó con nitrógeno durante 7 min, se tapó y se calentó a 70 °C durante 2 h y a ta durante 48 h. Después de que la mezcla se diluyera con EtOAc (5 ml) y agua (5 ml), esta se filtró a través de un lecho corto de celite. Después de que el filtrado se separara, la capa acuosa se lavó con EtOAc (25 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío.
- 10 El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 0 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (375 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 440.

Etapa 2: 4-(3-hidroxi-5-metilsulfonylfenil)-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



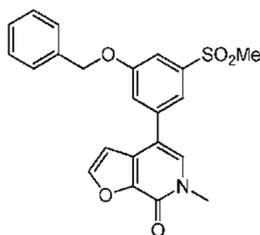
- 15 Una solución de 4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona (370 mg, 0,84 mmol) en AcOH (6 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3); las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se suspendió en una mezcla 1:1 de EtOAc y hexanos, se sometió a ultrasonidos durante 1 min y se filtró. La torta de filtro se recogió para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 78 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM (M+H)⁺ = 320.
- 20

Etapa 3: 4-[3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metoxi]-5-metilsulfonylfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



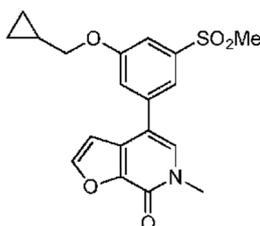
- 25 Una mezcla tapada de 4-(3-hidroxi-5-metilsulfonylfenil)-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona (25 mg, 0,08 mmol), 1-(bromometil)-2-(difluorometoxi)benceno (28 mg, 0,12 mmol) y Cs₂CO₃ (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (900 ul) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con ACN (500 ul), el filtrado se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)⁺ = 476.

Ejemplo 349: 6-metil-4-(3-metilsulfonyl-5-fenilmetoxifenil)furo[2,3-c]piridin-7-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 348, sustituyendo bromuro de bencilo por 1-(bromometil)-2-(difluorometoxi)benceno en la etapa 2. CLEM (M+H)⁺ = 410.

Ejemplo 350: 4-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 348, sustituyendo bromometilciclopropano por 1-(bromometil)-2-(difluorometoxi)benceno en la etapa 3. CLEM (M+H)⁺ = 374.

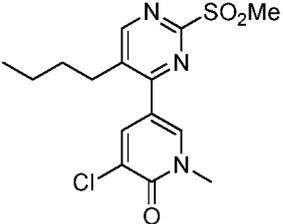
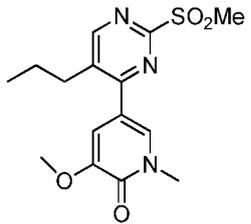
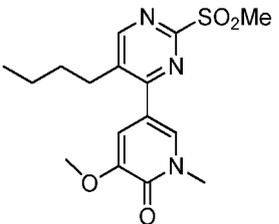
10 **Los ejemplos 351-356** en la tabla 19 se prepararon de una manera multietapa similar a la del ejemplo 300, etapa 1 en la que o bien el pentanoato de etilo se convirtió en 4-cloro-2-metilsulfonil-5-propilpirimidina o bien el hexanoato de etilo se convirtió en 5-butil-4-cloro-2-metilsulfonilpirimidina, cada una de las cuales se hizo reaccionar después con a) 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (descrita en el ejemplo 146, etapa 3), b) el compuesto del título del ejemplo 98, etapa 1 o c) 3-cloro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (descrita en el ejemplo 134) de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 5, para dar el compuesto del título.

Tabla 19

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
351		1-metil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,72 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,67 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 2,82 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,73 (m, 2 H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).	308
352		5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1-metilpiridin-2-ona		322
353		3-cloro-1-metil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona		342

15

(continuación)

Ej. n.º	R ¹	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)
354		5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2-ona		356
355		3-metoxi-1-metil-5-(2-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona		338
356		5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona		352

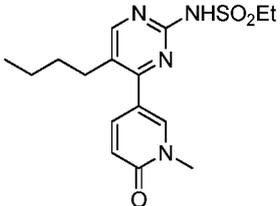
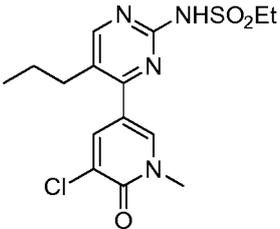
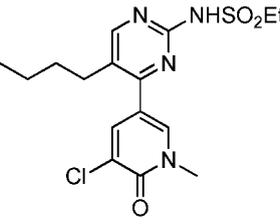
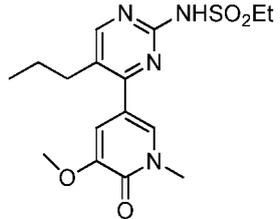
Los **ejemplos 357-362** en la tabla 20 se prepararon de una manera similar a la del ejemplo 300, etapa 2, en la que cada uno de los ejemplos 351-356 se trataron con EtSO₂NH₂ para dar el compuesto del título. **El ejemplo 363** en la tabla 20 se preparó de una manera similar a la del ejemplo 152, etapa 6, en la que el ejemplo 305 se trató con MeSO₂NH₂ para dar el compuesto del título.

5

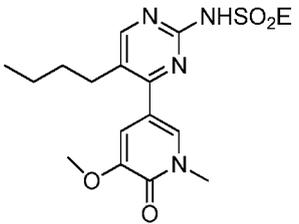
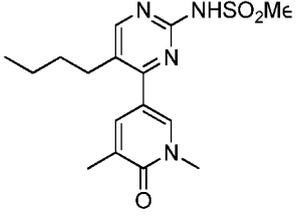
Tabla 20

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	RMN ¹ H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)	Se preparó a partir del Ej. n.º
357		N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,45 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,64 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,67 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,64 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	337	351

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	RMN 1H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)	Se preparó a partir del Ej. n.º
358		N-[5-butil-4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,44 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,64 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,57 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,46 (d, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,41 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	351	352
359		N-[4-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,47 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,65 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,67 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,65 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	371	353
360		N-[5-butil-4-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,48 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,66 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,70 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,42 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	385	354
361		N-[4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,46 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,65 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,69 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,67 (m, 2 H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	367	355

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	RMN 1H (ppm (δ), 400 MHz)	EM (M+H)	Se preparó a partir del Ej. n.º
362		N-[5-butil-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,43 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,64 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,71 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,67 (m, 2 H, superpuesto con el pico de agua), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,39 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	381	356
363		N-[5-butil-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,47 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 2,69 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,56 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,38 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)	351	305

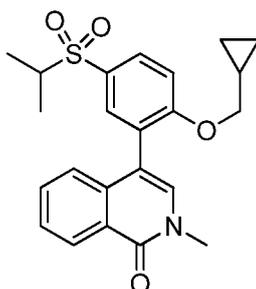
Ejemplo 364: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapa 1: 5-bromo-7H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ona



5 El compuesto del título se preparó en tres etapas a partir de 3-bromo-4-fluorobencenotiol de una manera similar a la del ejemplo 79, etapas 1-3 excepto porque se sustituyó 2-yodopropano por yoduro de etilo en la etapa 1 y el alcóxido de ciclopropilmetanol se sustituyó por metóxido sódico en la etapa 3. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 8,4, 1 H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 0,86 (m, 1 H), 0,71 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 0,45 (d, J = 5,6 Hz, 2 H). CLEM: (M+H⁺): 333,0; 335,0

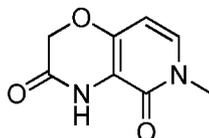
Etapa 2: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



5 El compuesto del título de la etapa 1 se acopló al compuesto del título del ejemplo 89, etapa 1 de una manera similar a la del ejemplo 89, etapa 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J₁ = 6,4 Hz, J₂ = 8,4, 1 H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,51-7,57 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,18-3,25 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 0,99-1,02 (m, 1 H), 0,414 (m, 2 H), 0,11 (s, 2 H). CLEM: (M+H⁺): 412

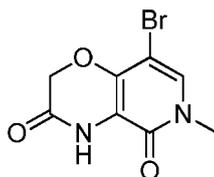
Ejemplo 365: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3,5-diona

Etapa 1: 6-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3,5-diona



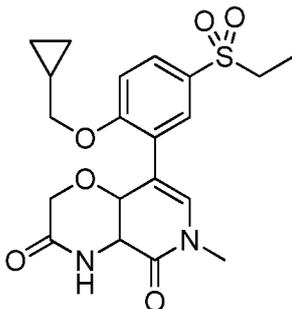
10 A una solución del compuesto del título del ejemplo 237, etapa 3 (1,6 g, 9,01 mmol, 1,00 eq) en CH₂Cl₂ (150 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió cloruro de cloroacetilo (0,75 ml, 9 mmol) gota a gota. Después se añadió piridina (2,2 ml, 37 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió KHSO₄ acuoso saturado (100 ml) y la capa acuosa se extrajo un total de tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se añadió acetona (200 ml) seguida de carbonato de cesio (14,6 g, 45 mmol)
15 directamente al filtrado (250 ml). Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. El volumen se redujo y se añadió agua. El tratamiento de extracción con 3:1 CH₂Cl₂: isopropanol, seguido de trituración con 1:2 EA/PE dio el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 24,67 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,17-8,14 (a, 1H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,07 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 3,59 (s, 3H). CLEM: 181,0 (M + H)⁺

Etapa 2: 8-bromo-6-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3,5-diona



20 A temperatura ambiente, al compuesto del título de la etapa 1 (90 mg, 0,5 mmol) en CH₃CN anhidro (1 ml) se le añadió NBS (89 mg, 0,5 mmol). Después de agitar aproximadamente 2 h, se añadió más NBS (75 mg, 0,4 mmol) y la reacción se completó durante 20 min. El tratamiento de extracción con EA y la cromatografía sobre gel de sílice dieron el compuesto del título (51 mg, 0,39 mmol) con un 39 % de rendimiento.

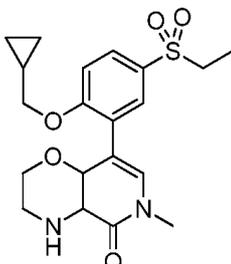
25 Etapa 3: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3,5-diona



El compuesto del título de la etapa 2 se hizo reaccionar con 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 224, etapa 5. La cromatografía sobre gel de sílice (EA al

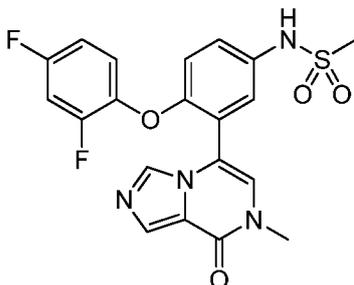
40-100 % en hexano durante 8 min) dio el compuesto del título. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 0,27-0,33 (m, 2 H) 0,51-0,57 (m, 2 H) 1,11 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,14 - 1,22 (m, 1H, parcialmente oscurecido) 3,22 - 3,28 (m, 2 H) 3,51 (s, 3 H) 3,96 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 7,27 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,79 - 7,92 (m, 1 H) 10,10 (s, 1 H) CLEM: 419 (M +H)⁺

5 **Ejemplo 366:** 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-5-ona



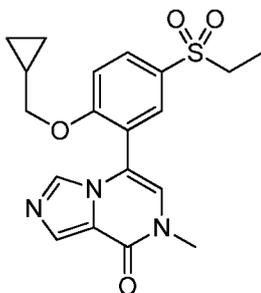
10 El compuesto del título del ejemplo 365, etapa 3 en THF anhidro se trató con exceso de LAH 1 M en THF a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 min, se añadieron hielo, agua, metanol y HCl 1 M, seguidos de NaHCO₃ acuoso saturado y tratamiento de extracción con EA. La cromatografía sobre gel de sílice (EA, seguido de metanol al 5 % en EA) dio el compuesto del título en forma de un vidrio transparente. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 0,32 (s a, 2 H) 0,54 (s a, 2 H) 1,03 - 1,30 (m, 4 H) 3,45 (s a, 3 H) 3,94 (s a, 2 H) 4,09 (s a, 2 H) 5,03 (s a, 1 H) 7,05 (s a, 1 H) 7,22 (s a, 1 H) 7,62 (s a, 1 H) 7,78 (s a, 1 H). RMN ¹H: (DMSO-d₆/DCI, 400 MHz) δ ppm 0,29 (s a, 2 H) 0,55 (s a, 2 H) 1,10 (s a, 4 H) 3,25 (s a, 2 H) 3,45 (s a, 2 H) 3,51 (s a, 3 H) 3,93 (s a, 2 H) 4,43 (s a, 2 H) 7,27 (s a, 1 H) 7,69 (s a, 1 H) 7,84 (s a, 2 H). CLEM: 405 (M +H)⁺

15 **Ejemplo 367:** N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]metanosulfonamida



20 A una solución del compuesto del título del ejemplo 129, etapa 2 (140 mg, 0,38 mmol) en THF (20 ml) se le añadió piridina (152 mg, 1,90 mmol). Después se añadió cloruro de metanosulfonilo (48 mg, 0,46 mmol) a la solución a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto, que se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (75,26 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,60 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,18 (td, J = 8,8, 5,3 Hz, 1 H), 7,00-6,88 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1), 3,60 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H). CLEM: 447,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 368: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

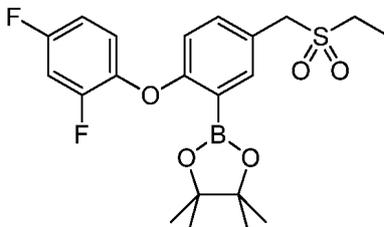


25 A un recipiente de microondas que contiene 5-bromo-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (150 mg, 0,66 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (290 mg, 0,80 mmol) y NaHCO₃ (1 ml, 2 M) en dioxano (3 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,10 mmol). La mezcla se purgó con N₂ durante 2 min y se cerró herméticamente. La reacción se irradió en un microondas a 100 °C durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 5:1 to

1:1) para proporcionar el compuesto del título (55,3 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,03 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 3,96 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,16 (c, J = 7,6 Hz, 1 H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 1,08 (s, 1 H), 0,54 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 0,54 (d, J = 4,4 Hz, 2 H). CLEM: 388,1 (M+1)⁺

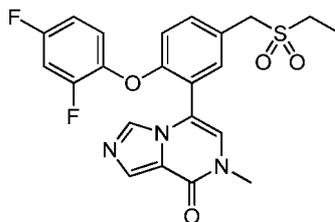
5 **Ejemplo 369:** 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

Etapa 1: 2-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



10 Una mezcla de 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(etilsulfonilmetil)benceno (250 mg, 0,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (255 mg, 0,96 mmol), KOAc (189 mg, 1,92 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (44 mg, 0,06 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 70 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (150 mg, 53,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 439,2 (M+1)⁺

Etapa 2: 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

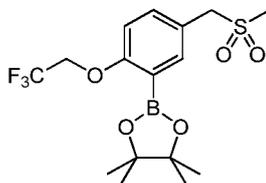


15 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (150 mg, 0,34 mmol), el compuesto del título del ejemplo 129 etapa 1 (87 mg, 0,38 mmol), K₃PO₄ (217 mg, 1,02 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 70 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (70,0 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,83 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,53-7,41 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,20-7,12 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,09 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 460,1 (M+1)⁺

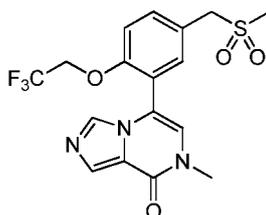
20

Ejemplo 370: 7-metil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

Etapa 1: 4,4,5,5-tetrametil-2-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano



25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 369, etapa 1, sustituyendo 2-bromo-4-(metilsulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno por 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(etilsulfonilmetil)benceno. CLEM: 395,2 (M+1)⁺ Etapa 2: 7-metil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

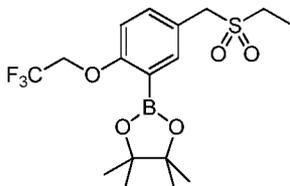


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 369, etapa 2, sustituyendo 4,4,5,5-tetrametil-

2-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano por 2-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,64 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,64 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 4,86 (c, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H). CLEM: 416,1 (M+1)⁺

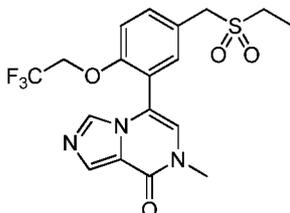
5 **Ejemplo 371:** 5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

Etapa 1: 2-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 369, etapa 1, sustituyendo 2-bromo-4-(etilsulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno por 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(etilsulfonilmetil)benceno. CLEM: 409,2 (M+1)⁺

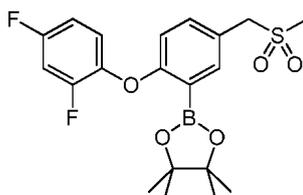
Etapa 2: 5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 369, etapa 2, sustituyendo 2-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por 2-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,99 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 4,82 (c, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,04 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 430,1 (M+1)⁺

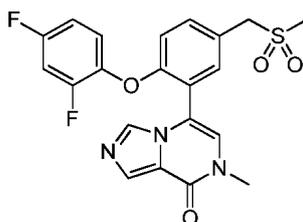
Ejemplo 372: 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

Etapa 1: 2-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 369, etapa 1, sustituyendo 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benceno por 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(etilsulfonilmetil)benceno. CLEM: 442,2 (M+18)⁺

Etapa 2: 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

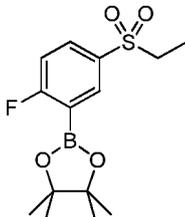


25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 369, etapa 2, sustituyendo 2-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por 2-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,59 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,52-7,39 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,18-7,11 (m, 1

H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H). CLEM: 446,1 (M+1)⁺

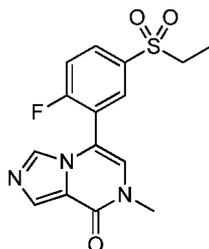
Ejemplo 373: 5-[2-(4,4-difluorociclohexil)oxi-5-etilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

Etapa 1: 2-(5-etilsulfonil-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



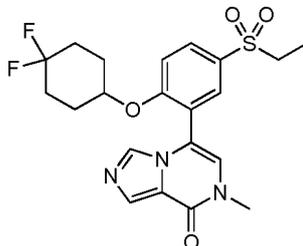
- 5 bromo-4-etilsulfonil-1-fluorobenceno (5,00 g, 18,72 mmol), AcOK (3,88 g, 56,16 mmol, 3 equiv.), pinacol éster (9,51 g, 37,44 mmol, 2 equiv.), Pd₂(dba)₃ (17,14 g, 18,72 mmol, 1 equiv.) y XPhos (9,24 g, 18,72 mmol, 1 equiv.) en dioxano (300 ml) se desgasificó y después se calentó a 60 °C durante una noche en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (300 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada(300 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para
- 10 dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,87 g, 32 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,34-8,31 (m, 1 H), 8,01-7,98 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,14 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 12 H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 2: 5-(5-etilsulfonil-2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

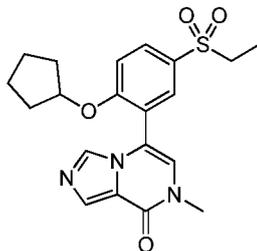


- 15 5-bromo-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (600 mg, 2,63 mmol, 0,83 eq), el compuesto del título de la etapa 2 (1,00 g, 3,18 mmol, 1,00 eq), K₃PO₄ (2,03 g, 9,55 mmol, 3,00 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (118 mg, 0,16 mmol, 0,05 eq) en dioxano (20 ml) se desgasificó y después se calentó a 60 °C durante una noche en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EA (3 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (600 mg, rendimiento: 56,24 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,50 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,12-8,08 (m, 2 H), 7,50 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 3,59 (s, 3H), 3,17 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 0,89-0,83 (m, 3H).
- 20

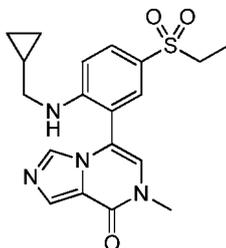
Etapa 3: 5-[2-(4,4-difluorociclohexil)oxi-5-etilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



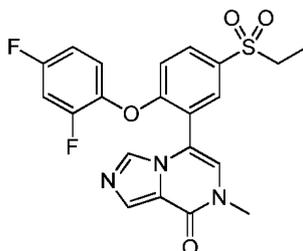
- 25 A una solución de 4,4-difluorociclohexan-1-ol (162 mg, 1,19 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (48 mg, 1,19 mmol, 60 % en aceite mineral) en una porción a 25 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Después se añadió el compuesto del título de la etapa 2 (200 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. Los contenidos de la reacción se vertieron en hielo-agua (v/v = 1/1) (150 ml) y se agitaron durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con EA (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (57,35 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,63 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz 1 H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 4,90-4,84 (s a, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,32 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,85-1,83 (m, 4 H), 1,69-1,61 (m, 4 H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 452,2 (M+H)⁺
- 30

Ejemplo 374: 5-(2-ciclopentiloxi-5-etilsulfonilfenil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 373, sustituyendo ciclopentanol por 4,4-difluorociclohexan-1-ol en la etapa 3. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 5,04-5,01 (s a, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,31 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,91-1,80 (m, 2 H), 1,62-1,30 (m, 6 H), 1,14 (t, J = 6,8 Hz, 3 H). CLEM: 402,2 (M+H)⁺

Ejemplo 375: 5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

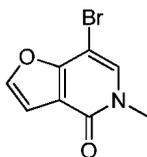
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 373, sustituyendo ciclopropilmetanamina por 4,4-difluorociclohexan-1-ol en la etapa 3. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,28-8,24 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,47-6,41 (s a, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,18 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,06-3,01 (m, 2 H), 1,12 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,06-0,98 (m, 1 H), 0,42-0,37 (m, 2 H), 0,16-0,11 (m, 2 H). CLEM: 387,2 (M+H)⁺

Ejemplo 376: 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 373, sustituyendo 2,4-difluorofenol por 4,4-difluorociclohexan-1-ol en la etapa 3. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz 1 H), 7,16-7,10 (m, 1 H), 7,05-7,00 (m, 1 H), 6,98-6,93 (m, 1 H), 7,97 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 1,2 Hz 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,18 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 446,1 (M+H)⁺

Ejemplo 377: 7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona

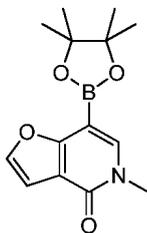
20 Etapa 1: 7-bromo-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona



25 A una suspensión de 7-bromo-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona (250 mg, 1,17 mmol) en DMF (5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió HNa (56 mg, 1,4 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) en tres porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 min, se añadió Mel (87 µl, 1,4 mmol) gota a gota durante cinco minutos. La reacción se dejó calentar a ta en agitación durante 2 h. Después se enfrió a 0 °C seguido de la adición de NH₄Cl ac. sat. (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre

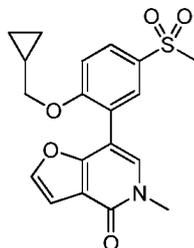
gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. CLEM: 227,9 (M+H)⁺

Etapa 2: 5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-c]piridin-4-ona



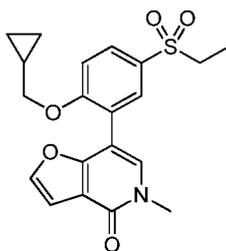
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 255, etapa 4, sustituyendo 7-bromo-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona por N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etan-1-sulfonamida. CLEM: 276,1 (M+H)⁺

Etapa 3: 7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona



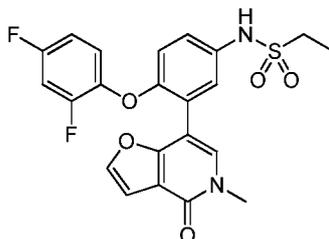
- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 197, sustituyendo 5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-c]piridin-4-ona por 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonilbenzeno por 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)isoquinolin-1-ona. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,05 (s, 1 H), 7,92 (dd, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,07 (m, 2 H), 3,95 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,1 (s, 3 H), 1,15 (m, 1 H), 0,57 (m, 2 H), 0,28 (m, 2 H). CLEM: 374,1 (M+H)⁺

- 15 **Ejemplo 378:** 7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 197, sustituyendo 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 7-bromo-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona por 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)isoquinolin-1-ona. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,88 (m, 4 H), 7,33 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,02 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,08 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). CLEM: 388,1 (M+H)⁺

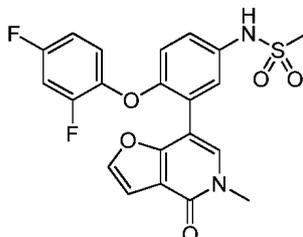
Ejemplo 379: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil]etanosulfonamida



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 197, sustituyendo N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-

3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida por 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 7-bromo-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona por 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)isoquinolin-1-ona. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,83 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1 H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,97 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,12 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CLEM: 461,2 (M+H)⁺

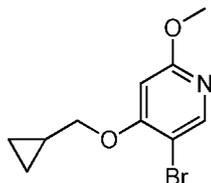
Ejemplo 380: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil]metanosulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 197, sustituyendo N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida por 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 7-bromo-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona por 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)isoquinolin-1-ona. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,77 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,97 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H). CLEM: 447,1 (M+H)⁺

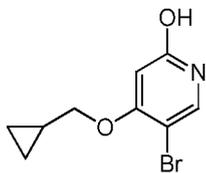
Ejemplo 381: 4-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona

15 Etapa 1: 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridina



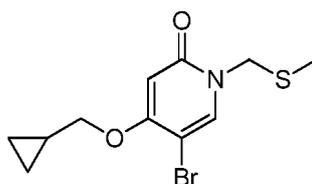
A una solución de ciclopropilmetanol (446 mg, 6,18 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (247 mg, 6,18 mmol, 60 % en aceite mineral) en una porción a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C durante un periodo de 30 min y se agitó a 20 °C durante 10 min. Después se añadió 5-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina (550 mg, 2,47 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de amonio (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 70,6 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,11 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,89-3,88 (m, 2 H), 1,39-1,27 (m, 1 H), 0,70 -0,67 (m, 2 H), 0,46 -0,43 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺ = 258,0 (M+1)⁺; 260,0

Etapa 2: 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-ol



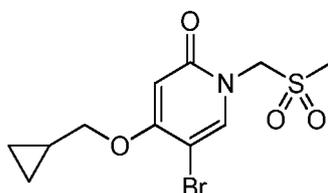
A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (450 mg, 1,74 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron LiCl (370 mg, 8,72 mmol) y TsOH·H₂O (1,52 g, 8,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (380 mg, rendimiento: 88,9 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,49 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 3,87 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,36-1,22 (m, 1 H), 0,71 -0,67 (m, 2 H), 0,46 -0,42 (m, 2 H). CLEM: 244,0 (M+1)⁺; 246,0

35 Etapa 3: 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfanilmetil)piridin-2-ona



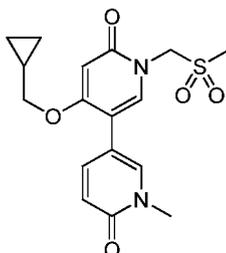
A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (330 mg, 1,35 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (40 mg, 2 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se añadió clorometil sulfuro (131 mg, 1,35 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,60 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 3,84 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,32-1,25 (m, 1 H), 0,70 -0,67 (m, 2 H), 0,41 -0,39 (m, 2 H).

10 Etapa 4: 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona



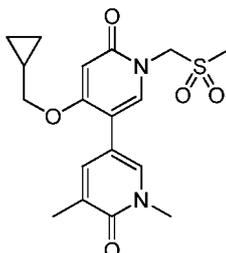
15 A una solución del compuesto del título de la etapa 3 (150 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió mCPBA (340 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2,5 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (120 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 5:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,60 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,89 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 0,90-0,86 (m, 1 H), 0,75 - 0,70 (m, 2 H), 0,45 -0,42 (m, 2 H). CLEM: 335,9 (M+1)⁺; 337

Etapa 5: 4-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona



20 El compuesto del título de la etapa 4 (50 mg, 0,15 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (42 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 14,9 umol) y K₃PO₄ (63 mg, 0,3 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (5 gotas) se desgasificaron y después se calentaron a 70 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:DCM:EA = 3:0:1 a 0:1:4) seguido de CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (17,09 mg, 31,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,50 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,86 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,26-1,21 (m, 1 H), 0,70-0,66 (m, 2 H), 0,36-0,32 (m, 2 H). CLEM: 365,0 (M+1)⁺

Ejemplo 382: 5-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

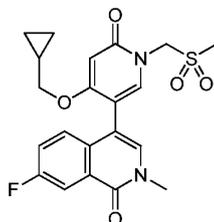


30

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 381, sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35 (s, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,87 (s, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,25-0,24 (m, 1 H), 0,70-0,65 (m, 2 H), 0,36-0,35 (m, 2 H). CLEM: 379,0 (M+1)⁺

5

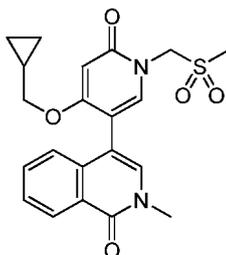
Ejemplo 383: 4-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 381, sustituyendo 7-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,13 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,35-7,32 (m, 1 H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 5,99 (s, 3 H), 5,13 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 4,91 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,78 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 1,03-0,97 (m, 1 H), 0,48-0,42 (m, 2 H), 0,11 (s, 2 H). CLEM: 433,1 (M+1)⁺

10

Ejemplo 384: 4-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



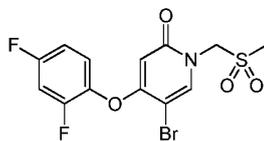
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 381, sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,49 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,45 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,89 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,79 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 1,02-0,96 (m, 1 H), 0,46-0,39 (m, 2 H), 0,10 (s, 2 H). CLEM: 415,1 (M+1)⁺

15

20

Ejemplo 385: 5-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

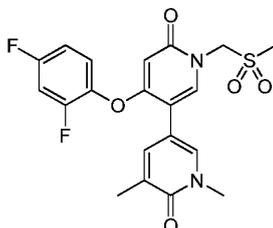
Etapas 1: 5-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 381, etapas 1 a 4, sustituyendo 2,4-difluorofenol por ciclopropilmetanol en la etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (s, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,01 (m, 2 H), 5,66 (s, 1 H), 5,1 (s, 2 H), 2,96 (s, 3 H).

25

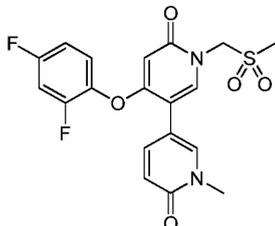
Etapas 2: 5-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 382, sustituyendo el compuesto del título de

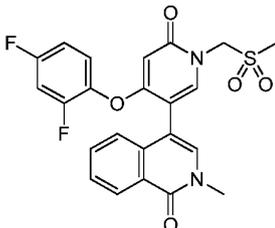
la etapa 1 por 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,21-7,11 (m, 1 H), 7,07-6,93 (m, 2 H), 5,68 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H). CLEM: 437,0 (M+1)⁺

Ejemplo 386: 4-(2,4-difluorofenoxi)-5-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona



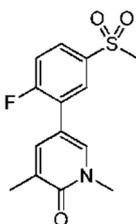
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 381, sustituyendo 5-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona por 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona en la etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,53 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 9,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,19-7,13 (m, 1 H), 7,07-7,00 (m, 1 H), 7,00-6,93 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H). CLEM: 423,0 (M+1)

Ejemplo 387: 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



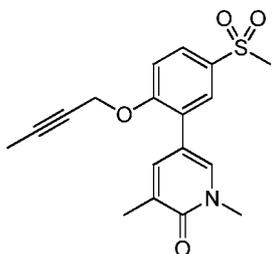
15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 384, sustituyendo 5-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona por 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,50 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,72-7,67 (m, 1 H), 7,57-7,52 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,08-7,02 (m, 1 H), 7,01-6,94 (m, 1 H), 6,93-6,86 (m, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 5,46 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,92 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H). CLEM: 473,0 (M+1)⁺

Ejemplo 388: 5-(2-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona Etapa 1: 5-(2-fluoro-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



20 Una mezcla de 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (2,50 g, 10,0 mmol), 2-bromo-1-fluoro-4-metilsulfonilbenceno (2,54 g, 10,0 mmol), CsF (3,8 g, 25,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,73 g, 1,0 mmol) en DME (50 ml) y MeOH (25 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1~0:1) para dar el compuesto del título (1,8 g, 61 %) en forma de un sólido de color rojo. CLEM: 295,9 (M+H)⁺

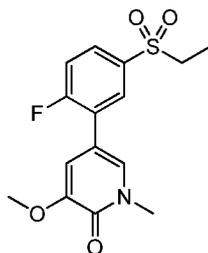
Etapa 2: 5-(2-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



A una solución de but-2-in-1-ol (191 mg, 2,72 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió NaH (109 mg, 2,72 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. El compuesto del título de la etapa 1 (200 mg, 0,68 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de este tiempo, se inactivó con solución sat. de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un producto en bruto que se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (56,01 mg, 23,9 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,88 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,79 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H). CLEM: 346,0 (M+H)⁺

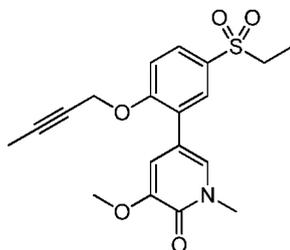
10 **Ejemplo 389:** 5-(2-but-2-inoxi-5-etilsulfonilfenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

Etapa 1: 5-(5-etilsulfonil-2-fluorofenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



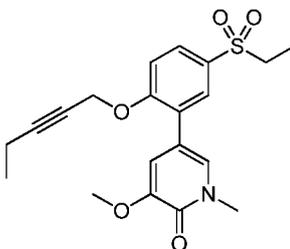
15 A una solución de 5-bromo-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona (694 mg, 3,18 mmol), 2-(5-etilsulfonil-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1 g, 3,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (233 mg, 318,00 μmol) en dioxano (26 ml) y H₂O (2,6 ml) se le añadió K₃PO₄ (2,02 g, 9,54 mmol, 3,00 eq). La reacción se agitó a 70 °C en atmósfera de N₂ durante 6 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE=3/1 a 1/2) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 87 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93 (dd, J₁=7,2 Hz, J₂=2,0 Hz, 1 H), 7,88-7,84 (m, 1 H), 7,35 (dd, J₁=10,0 Hz, J₂=8,8 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,16 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 325,9 (M+H)⁺

20 Etapa 2: 5-(2-but-2-inoxi-5-etilsulfonilfenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 388, etapa 2, sustituyendo 5-(5-etilsulfonil-2-fluorofenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona por 5-(2-fluoro-5-etilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,15 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,87 (s, 3 H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM: 376,0 (M+H)⁺

Ejemplo 390: 5-(5-etilsulfonil-2-pent-2-inoxifenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

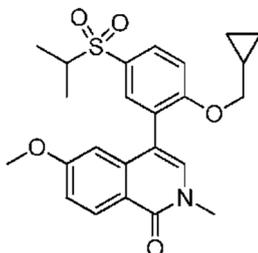


30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 389, sustituyendo pent-2-in-1-ol por but-2-in-1-ol en la etapa 2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,86 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,15 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,24 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 390,2 (M+H)⁺

Ejemplo 391: 5-[2-(3-ciclopropilprop-2-inoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

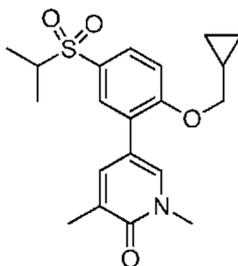
6,25 (s, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,15 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CLEM (M+H)⁺ = 474.

Ejemplo 393: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-6-metoxi-2-metilisoquinolin-1-ona



5 Se hizo reaccionar bromo-6-metoxi-2-metilisoquinolin-1-ona (preparada previamente en el documento WO 2013/142390) con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano de una manera similar a la del ejemplo 248, etapa 2, para dar 6-metoxi-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona, que se hizo reaccionar después con el compuesto del título del ejemplo 364, etapa 1, de una manera similar a la del ejemplo 364, etapa 2, para dar el compuesto del título. RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,8, 1 H), 7,06-7,27 (m, 3 H), 6,53 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 3,89 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 10 3,22 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,03 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 0,45 (m, 2 H), 0,14 (s, 2 H). CLEM: 442,0 (M+H⁺)

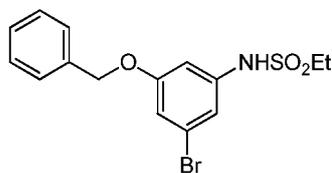
Ejemplo 394: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



15 El compuesto del título del ejemplo 364, etapa 1 se hizo reaccionar con 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona de una manera similar a la del ejemplo 364, etapa 2, para dar el compuesto del título. RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,75-7,79 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,15-3,25 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,31 (d, J = 7,2 Hz, 6 H), 1,27 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 0,66-0,70 (m, 2 H), 0,38 (c, J = 5,2 Hz, 2 H). CLEM: 376,0 (M+H⁺)

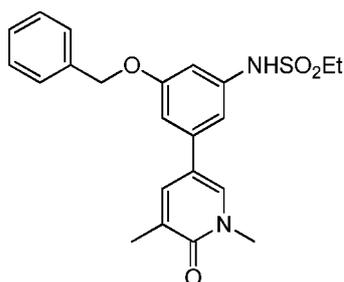
Ejemplo 395: N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-fenilmetoxifenil]etanosulfonamida

Etapa 1: N-(3-bromo-5-fenilmetoxifenil)etanosulfonamida



20 Se añadió cloruro de etilsulfonilo (113 ul, 1,2 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 3-bromo-5-fenilmetoxianilina (284 mg, 1,0 mmol) y piridina (247 ul, 3,1 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se dejara calentar a ta y en agitación durante 14 h, esta se trató con HCl 1 N (1 ml) y se extrajo con DCM (3 X 5 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (del 5 al 95 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (345 mg, 94 %) en forma de un aceite de color ámbar, que solidificó después de un periodo de 25 reposo. CLEM (M+H)⁺ = 371.

Etapa 2: N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-fenilmetoxifenil]etanosulfonamida



5 Una mezcla de N-(3-bromo-5-fenilmetoxifenil)etanosulfonamida (60 mg, 0,16 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (40 mg, 0,16 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg) and K₃PO₄ (88 mg, 0,40 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (150 ul) se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 75 °C durante 2 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho corto de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (del 0 al 10 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 - 1,24 (m, 3 H) 2,04 - 2,13 (m, 3 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 3 H) 5,08 - 5,17 (m, 2 H) 6,74 - 6,80 (m, 1 H) 6,90 - 6,98 (m, 2 H) 7,33 - 7,49 (m, 5 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 7,90 - 7,95 (m, 1 H) 9,57 - 10,01 (s. a., 1 H). CLEM (M+H)⁺ = 10 413.

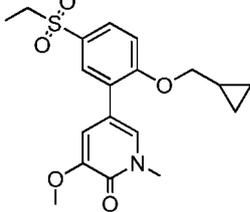
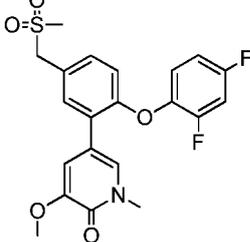
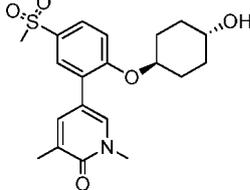
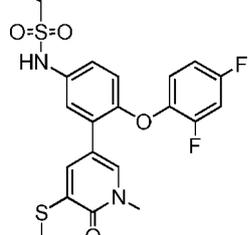
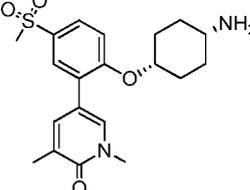
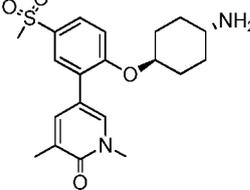
Los ejemplos 396-482 en la tabla 21 se prepararon usando condiciones de Suzuki para unir un grupo arilo sustituido de manera apropiada a una piridinona sustituida de manera adecuada. La manipulación química posterior a la reacción de Suzuki también se llevó a cabo según se necesitó para dar el compuesto del título.

15

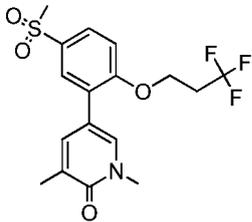
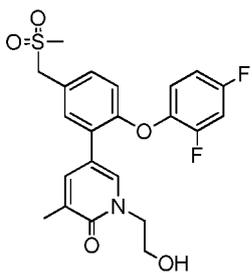
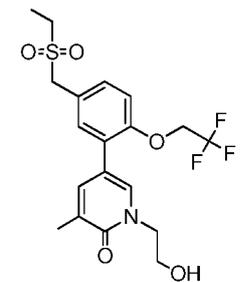
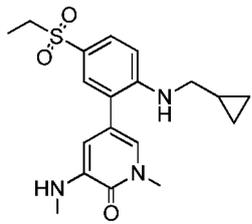
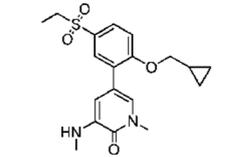
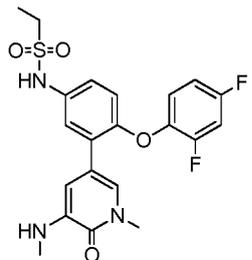
Tabla 21

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
396		5-[2-(2,4-difluoroanilino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	419,1
397		5-[2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	425,1
398		5-[2-(2,4-difluoroanilino)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	405,1

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
399		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	378,1
400		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	436,0
401		5-[2-(4-transhidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	392,1
402		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-5-metilsulfanil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida	467,10
403		5-[2-(4-cis-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	391,2
404		5-[2-(4-transaminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	391,1

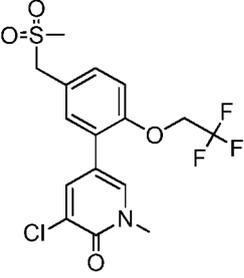
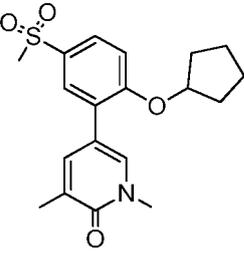
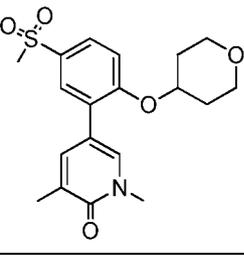
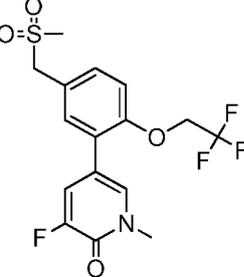
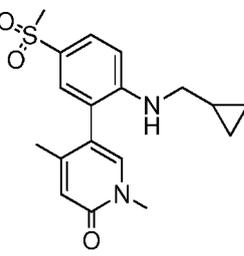
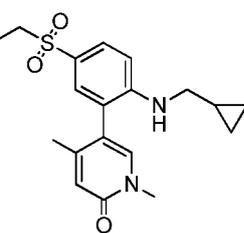
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
405		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonyl-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]piridin-2-ona	390,0
406		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonylmetil)fenil]-1-(2-hidroxi)etil-3-metilpiridin-2-ona	450,2
407		5-[5-(etilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-(2-hidroxi)etil-3-metilpiridin-2-ona	434,1
408		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonylfenil]-1-metil-3-(metilamino)piridin-2-ona	376,2
409		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-1-metil-3-(metilamino)piridin-2-ona	377,2
410		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida	450,1

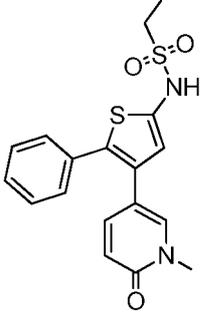
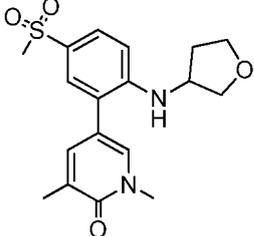
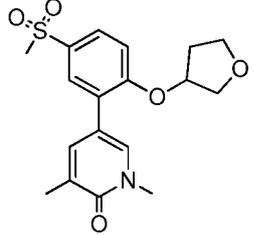
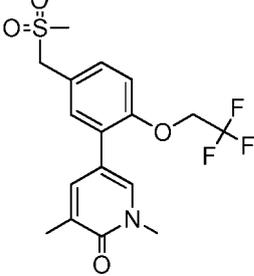
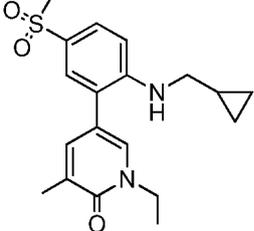
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
411		5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	404,1
412		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida	436,0
413		5-[2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	411,0
414		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	377,1
415		5-[2-(4,4-difluorociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	412,1
416		5-[2-(ciclopentilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	375,2
417		5-[2-(ciclopentilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	361,1

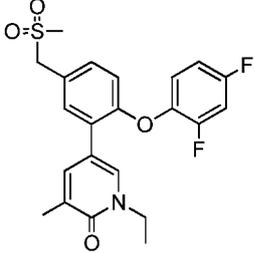
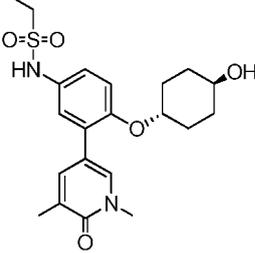
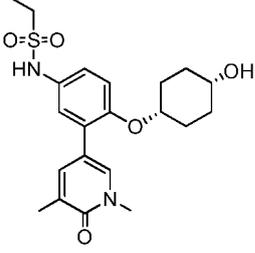
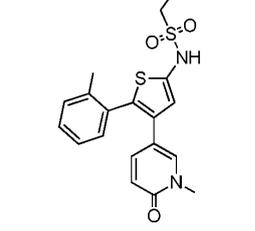
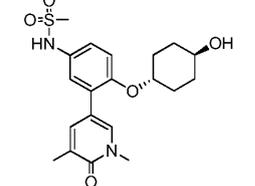
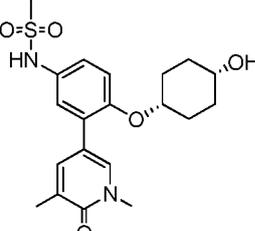
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
418		3-cloro-1-metil-5-[5-(metilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona	410,0
419		5-(2-ciclopentiloxi-5-metilsulfonylfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	362,1
420		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonyl-2-(oxan-4-iloxi)fenil]piridin-2-ona	378,1
421		3-fluoro-1-metil-5-[5-(metilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona	394,1
422		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonylfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	347,0
423		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonylfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	361,1

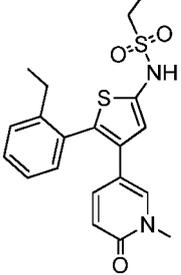
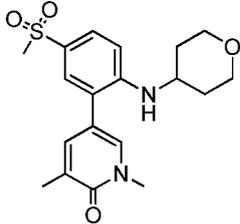
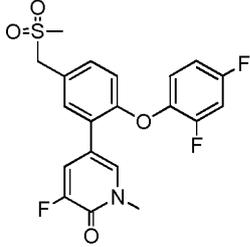
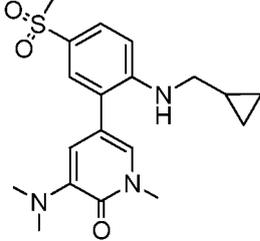
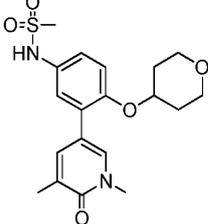
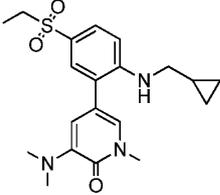
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
424		N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-feniltiofen-2-il]etanosulfonamida	375,0
425		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-ilamino)fenil]piridin-2-ona	363,1
426		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-iloxi)fenil]piridin-2-ona	364,0
427		1,3-dimetil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona	390,0
428		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1-etil-3-metilpiridin-2-ona	361,1

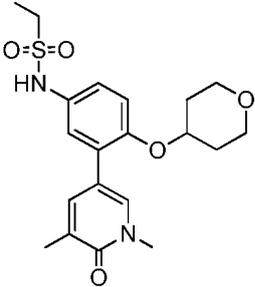
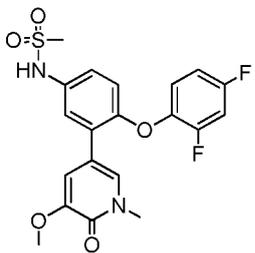
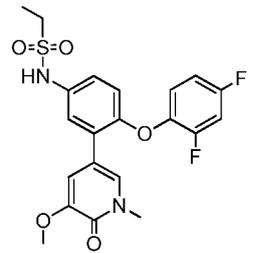
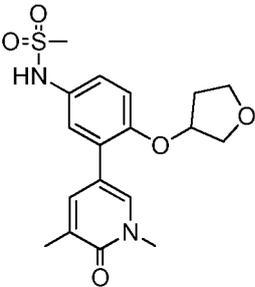
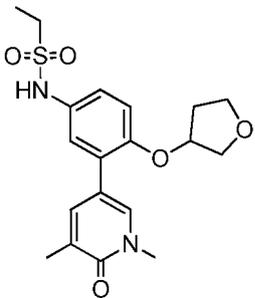
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
429		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-etil-3-metilpiridin-2-ona	434,0
430		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(4-trans-hidroxiciclohexil)oxifenil]jetanosulfonamida	421,1
431		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(4-cis-hidroxiciclohexil)oxifenil]jetanosulfonamida	421,1
432		N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2-metilfenil)tiofen-2-il]jetanosulfonamida	389,1
433		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(4-trans-hidroxiciclohexil)oxifenil]metanosulfonamida	407,1
434		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(4-cis-hidroxiciclohexil)oxifenil]metanosulfonamida	407,1

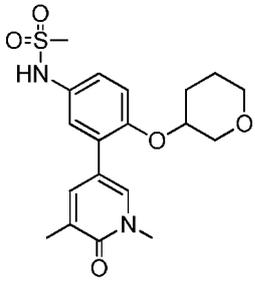
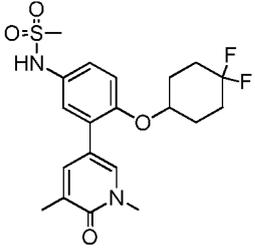
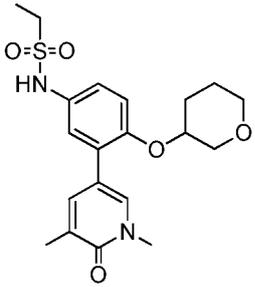
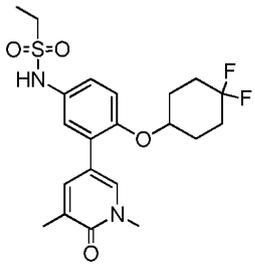
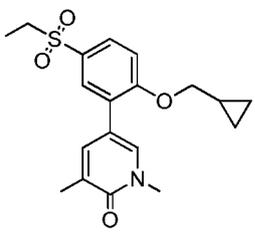
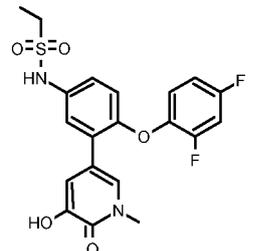
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
435		N-[1-metil-6-oxopiridin-3-il]tiofen-2-il]etanosulfonamida	403,1
436		1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxan-4-ilamino)fenil]piridin-2-ona	377,1
437		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona	424,1
438		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona	376,2
439		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida	393,1
440		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona	390,2

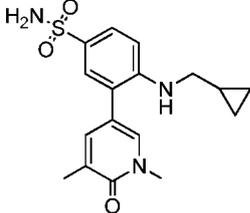
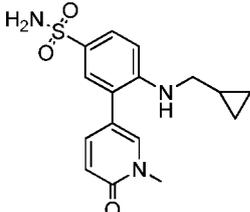
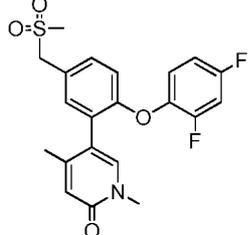
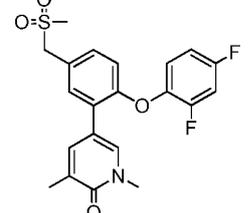
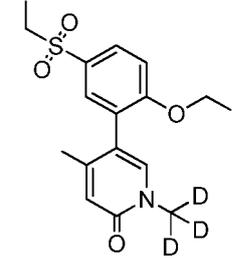
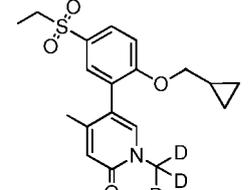
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
441		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)fenil]jetanosulfonamida	407,1
442		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	437,1
443		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	451,1
444		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxolan-3-iloxi)fenil]jetanosulfonamida	379,0
445		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxolan-3-iloxi)fenil]jetanosulfonamida	393,2

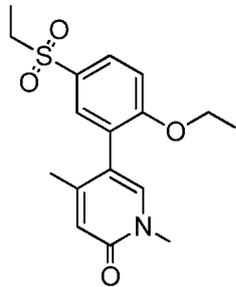
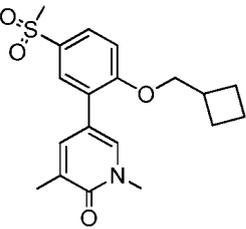
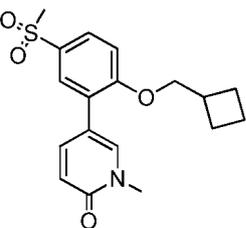
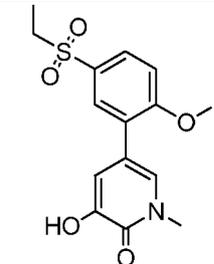
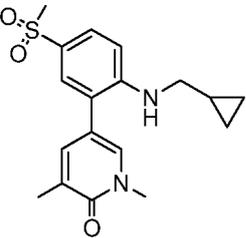
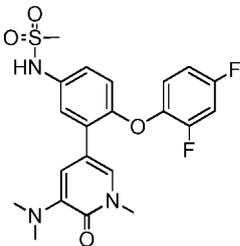
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
446		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida	393,1
447		N-[4-(4,4-difluorociclohexil)oxi-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	427,1
448		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida	407,1
449		N-[4-(4,4-difluorociclohexil)oxi-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida	441,1
450		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	362,1
451		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-hidroxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida	437,0

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
452		4-(ciclopropilmetilamino)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida	348,1
453		4-(ciclopropilmetilamino)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida	334,1
454		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	420,0
455		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	420,1
456		5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1-(² H ₃)metil-4-metilpiridin-2-ona	339,0
457		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-(² H ₃)metil-4-metilpiridin-2-ona	365,0

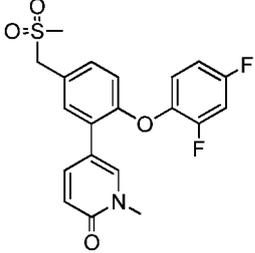
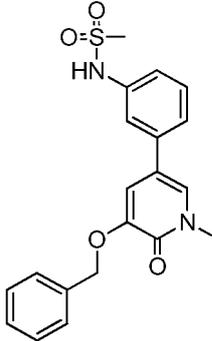
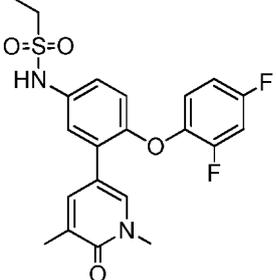
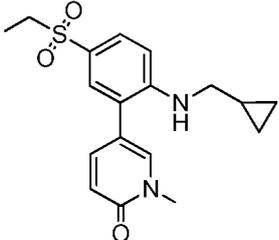
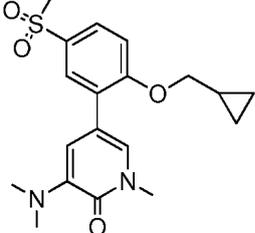
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
458		5-(2-etoxi-5-etilsulfonylfenil)-1,4-dimetilpiridin-2-ona	336,1
459		5-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	362,1
460		5-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-1-metilpiridin-2-ona	348,1
461		5-(5-etilsulfonyl-2-metoxifenil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona	323,9
462		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	347,1
463		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida	450,1

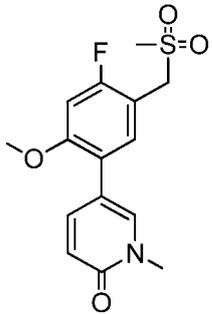
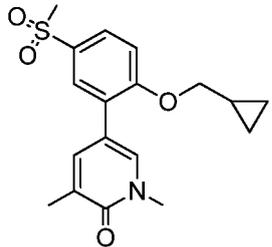
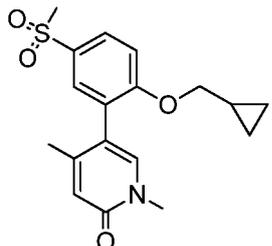
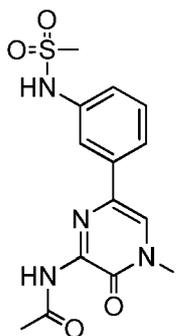
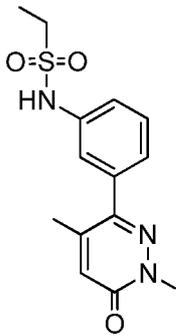
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
464		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida	464,1
465		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	361,1
466		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	362,1
467		N-[3-(5-hidroxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	295,0
468		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	333,1
469		3-(dimetilamino)-5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona	365,1

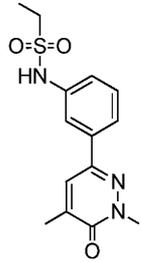
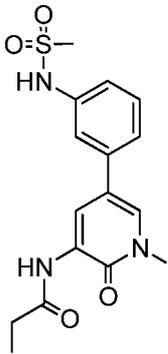
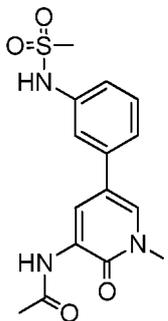
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
470		5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona	406,0
471		N-[3-(1-metil-6-oxo-5-fenilmetoxipiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	385,0
472		N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	435,1
473		5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	347,1
474		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona	377,1

(continuación)

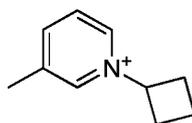
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
475		5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona	326,0
476		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	348,1
477		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	348,1
478		N-[6-[3-(metanosulfonamido)fenil]-4-metil-3-oxopirazin-2-il]acetamida	337,0
479		N-[3-(1,4-dimetil-6-oxopiridazin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	308,0

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	EM (M+H)
480		N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridazin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	308,0
481		N-[5-[3-(metanosulfonamido)fenil]-1-metil-2-oxopiridin-3-il]propanamida	350,0
482		N-[5-[3-(metanosulfonamido)fenil]-1-metil-2-oxopiridin-3-il]acetamida	336,0

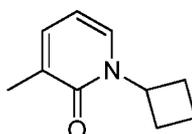
Ejemplo 483: 1-ciclobutil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona

Etapa 1: cloruro de 1-ciclobutil-3-metilpiridin-1-io



- 5 Se añadió ciclobutilamina (2,3 g, 32 mmol) a cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-3-metilpiridinio (J. Org. Chem. 1997, 62, 729-33) (8,0 g, 31 mmol) en n-butanol (120 ml) a 20 °C y la solución de color rojo oscuro se calentó a reflujo durante una noche. La concentración al vacío dejó un residuo que se trató con agua (20 ml) y el precipitado se eliminó por filtración y la operación se repitió dos veces. La fase acuosa combinada se basificó con amoníaco concentrado (2 ml) y se lavó dos veces con EtOAc. Se evaporó el agua para dar el compuesto del título (3,2 g, 70 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM: 148 M⁺

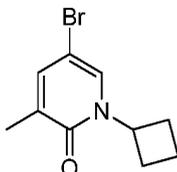
- 10 Etapa 2: 1-ciclobutil-3-metilpiridin-2-ona



Una solución en agitación del compuesto del título a partir de la etapa 2 (2,8 g, 18,9 mmol) en agua (30 ml) se enfrió

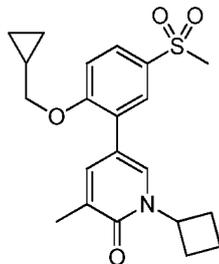
5 a 5 °C y se añadió $K_3Fe(CN)_6$ en agua (30 ml) gota a gota durante 1 h. Después se añadieron KOH (16,7 g, 298,6 mmol) en agua (5 ml) y tolueno (30 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (DCM) dio el compuesto del título (1,9 g, 62 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM: 164 (M+H)⁺

Etapas 3: 5-bromo-1-ciclobutil-3-metilpiridin-2-ona



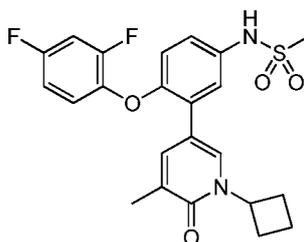
10 El compuesto del título de la etapa 3 (1,5 g, 9,2 mmol) en ácido acético (30 ml) se agitó a ta durante 10 min. Después se añadió bromo (1,51 g, 9,5 mmol) lentamente y, después de aproximadamente 2 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (2,0 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM: 242, 244 (M+H)⁺

Etapas 4: 1-ciclobutil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-3-metilpiridin-2-ona



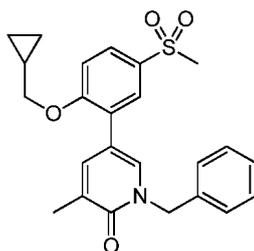
15 El compuesto del título de la etapa 4 (27 mg, 0,11 mmol), el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1 (46 mg, 0,13 mmol), K_2CO_3 (46 mg, 0,33 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8 mg, 0,011 mmol) en DMF (2 ml) se purgó con N_2 y se calentó por microondas a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró al vacío y se añadió DCM, que se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación por CCF preparativa dio el compuesto del título (25 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,85-7,81 (m, 2H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 3,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 1H), 0,70-0,65 (m, 2H), 0,40-0,36 (m, 2H). CLEM: 388 (M+H)⁺

Ejemplo 484: N-[3-(1-ciclobutil-5-metil-6-oxipiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida



25 El compuesto del título del ejemplo 483, etapa 3 (27 mg, 0,11 mmol), N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida (55 mg, 0,13 mmol), K_2CO_3 (46 mg, 0,33 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8 mg, 0,011 mmol) en DMF (2 ml) se hicieron reaccionar y se purificaron de una manera similar a la del ejemplo 483, etapa 4, para dar el compuesto del título (16 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,09-5,18 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 2H). CLEM: 461 (M+H)⁺

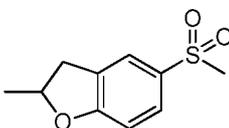
Ejemplo 485: 1-bencil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-3-metilpiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 483, etapas 1-4 excepto porque se sustituyó bencilamina por ciclobutilamina en la etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,89-3,94 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,13-1,18 (m, 1H), 0,58-0,62 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H). CLEM: 424 (M+H)⁺

Ejemplo 486: 1,3-dimetil-5-(2-metil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-ona

Etapas 1: 2-metil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofurano



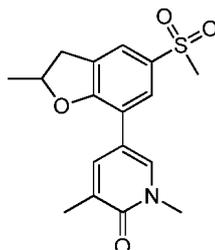
Una mezcla de 5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,0 g, 4,72 mmol), CH₃SO₂Na (730 mg, 7,08 mmol), L-prolina (110 mg, 0,94 mmol), K₂CO₃ (120 mg, 0,94 mmol) y CuI (89 mg, 0,47 mmol) en DMSO (10 ml) se irradió a 140 °C durante 2 h con microondas. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 2/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 50 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71-7,70 (m, 2 H), 6,86-6,82 (m, 1 H), 5,08-5,03 (m, 1 H), 3,41-3,35 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,89-2,83 (m, 1 H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

Etapas 2: 7-bromo-2-metil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofurano



A una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (300 mg, 1,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió Fe (159 mg, 2,84 mmol) y Br₂ (454 mg, 2,84 mmol) en una porción en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 3/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 5,20-5,14 (m, 1 H), 3,53-3,47 (m, 1 H), 3,01-2,95 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). CLEM: 291,0 (M+1)⁺; 293,0.

Etapas 3: 1,3-dimetil-5-(2-metil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-ona

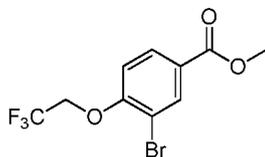


Una solución del compuesto del título en la etapa 2 (300 mg, 1,03 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (309 mg, 1,24 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (76 mg, 0,103 mmol), Na₂CO₃ (328 mg, 3,09 mmol) en dioxano (8 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 1/2) para dar el compuesto del título (60,0 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,02

(s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 5,15-5,13 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,49-3,42 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,94-2,88 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,44 (d, J = 5,2 Hz, 3 H). CLEM: 334,1 (M+1)⁺.

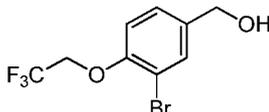
Ejemplo 487: 4-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapa 1: 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo



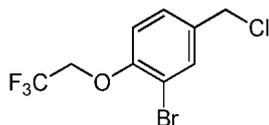
5
A una solución de 3-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (100 mg, 0,43 mmol) en DMF se le añadió 2,2,2-trifluoroetanol (52 mg, 0,52 mmol), K₂CO₃ (119 mg, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se añadió agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 3) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 20:1) para proporcionar el compuesto 3 (95 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,48 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H). CLEM: 313,0 (M+1)⁺

Etapa 2: [3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metanol



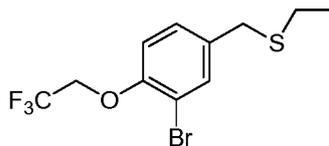
15
A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (2,00 g, 5,85 mmol) en THF (20,0 ml) se le añadió LiAlH₄ (0,18 g, 4,68 mmol) en varias porciones a -40 °C. La mezcla se mantuvo a -40 °C y se agitó durante 45 min. La reacción se interrumpió con agua (0,2 ml), NaOH acuoso al 15 % (0,2 ml) y más agua (0,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=5:1~3:1) para dar el compuesto del título (1,62 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,31-7,28 (m, 1 H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,83 (c, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,44 (s, 2 H).

Etapa 3: 2-bromo-4-(clorometil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno



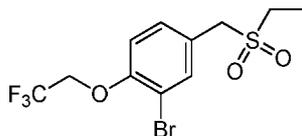
25
Una solución del compuesto del título de la etapa 2 (300 mg, 1,05 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (91 mg, 1,15 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (142 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (10 ml) y NaHCO₃ sat. (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,42 (c, J = 8,0 Hz, 2 H)

Etapa 4: 2-bromo-4-(etilsulfanilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno



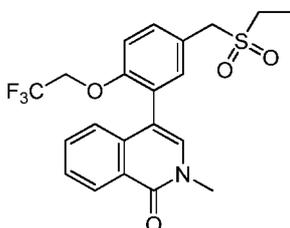
35
A una solución del compuesto del título de la etapa 3 (2,00 g, 6,59 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió TEA (1 g, 9,89 mmol), NaI (898 mg, 5,99 mmol) y EtSH (613 mg, 9,89 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 4 h. La reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=1:0~3:1) para dar el compuesto del título (2,1 g, 96,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,42 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 2,47-2,41 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 3H).

Etapa 5: 2-bromo-4-(etil sulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno



A una solución del compuesto del título de la etapa 4 (2,10 g, 6,38 mmol) en DCM (210 ml) se le añadió MCPBA (4,41 g, 25,53 mmol) en varias porciones. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se vertió en Na₂SO₃ ac. sat. (100 ml) y se extrajo con DCM (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=1:0~2:1) para dar el compuesto del título (2,10 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,43 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,39 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

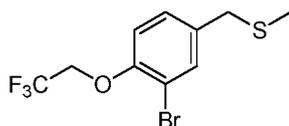
Etapa 6: 4-[5-(etil sulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



El compuesto del título de la etapa 5 (200 mg, 0,58 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (197 mg, 0,69 mmol), Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 58,0 μmol) y Na₂CO₃ (184 mg, 1,74 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (6 gotas) se desgasificó y después se calentó a 70 °C durante 18 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA= 5:1-1:1) seguido de purificación por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (164,44 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,58-7,48 (m, 3 H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,0, 1 H), 7,07 (t, J = 8,0, 2 H), 4,30 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,98 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,43 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 440,0 (M+1)⁺

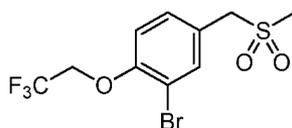
Ejemplo 488: 2-metil-4-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]isoquinolin-1-ona

Etapa 1: 2-bromo-4-(metilsulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno



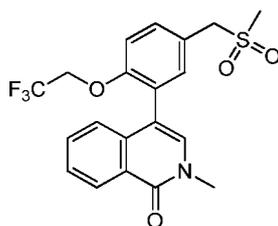
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 487, etapa 4, sustituyendo metanotiol por etanotiol. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 6,93-6,90 (m, 1 H), 4,44-4,35 (m, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,02 (s, 3 H).

Etapa 2: 2-bromo-4-(etil sulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno



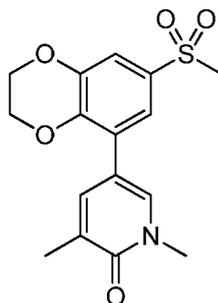
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 487, etapa 5, sustituyendo 2-bromo-4-(metilsulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno por 2-bromo-4-(etil sulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,12-7,06 (m, 1 H), 4,43 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 2,82 (s, 3 H).

Etapa 3: 2-metil-4-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]isoquinolin-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 487, etapa 6, sustituyendo 2-bromo-4-(metilsulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno por 2-bromo-4-(etilsulfonilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,60-7,49 (m, 3 H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,0, 1 H), 7,08-7,06 (m, 2 H), 4,33-4,27 (m, 4 H), 3,67 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H). CLEM: 426,0 (M+1)⁺

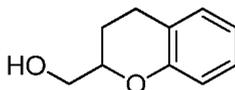
Ejemplo 489: 1,3-dimetil-5-(7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 486, sustituyendo 6-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina por 5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano en la etapa 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,51 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,38 (m, 4 H), 3,68 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,24 (s, 3H). CLEM: 336,0 (M+1)⁺

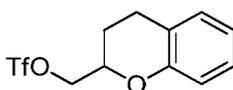
Ejemplo 490: N-[2-etil-8-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]metanosulfonamida

Etapla 1: 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilmetanol



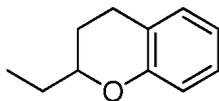
Una mezcla de ácido 4-oxocromen-2-carboxílico (20,0 g, 105 mmol) y Pd/C (3,0 g, p/p = 10 %) en AcOH (200 ml) se puso en un aparato de hidrogenación Parr en atmósfera de H₂ (344,73 kPa) y se agitó durante 25 h a ta. Después se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en agua (300 ml), se agitó durante 10 min, se filtró y se secó para dar ácido 3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxílico (13,5 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. Se añadió BH₃ (57 ml, 114 mmol, 2,0 M en THF) lentamente a una solución de este ácido carboxílico en THF (120 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó después a ta y se agitó durante 5 h a esta temperatura. Se añadió THF/H₂O (30 ml, 1:1) gota a gota mientras se mantenía la temperatura entre 0-5 °C y se agitó durante 20 min. Se añadió K₂CO₃ (26,0 g, 189 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente durante 30 min. La capa de THF se separó y se concentró para dar el compuesto del título (11,0 g, 89 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,03 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,85-3,68 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H). CLEM: 165 (M+1)⁺

Etapla 2: trifluorometanosulfonato de 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilmetilo



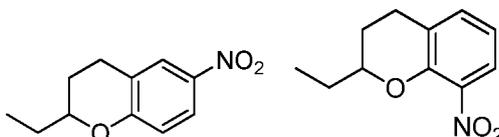
Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (19,6 g, 69,5 mmol) en DCM (15 ml) a una solución del compuesto del título de la etapa 1 (9,50 g, 57,9 mmol) en DCM (100 ml) y piridina (11,0 g, 139 mmol), enfriada a -5 °C. Después, la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua (150 ml) y la reacción se extrajo con DCM (150 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (180 ml), agua (100 ml) y solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (13,5 g, 79 %) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,12-7,04 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 4,66-4,61 (m, 2H), 4,36-4,31 (m, 1H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H). CLEM: 314 (M+NH₄)⁺

Etapa 3: 2-etil-3,4-dihidro-2H-cromeno



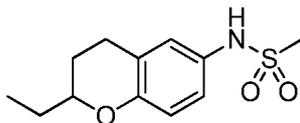
5 Se añadió MeMgBr (45,6 ml, 137 mmol, 3 M en éter) a una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (13,5 g, 45,6 mmol) y CuBr-Me₂S (1,61 g, 7,74 mmol) en THF (150 ml) a -5 °C. La reacción se agitó a ta durante 2 h. Después se vertió sobre una solución de NH₄Cl (55 g, 1,04 mol) en agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,66 g, 90 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,09-7,02 (m, 2H), 6,82-6,78 (m, 2H), 3,93-3,87 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 3H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 4: 2-etil-6-nitro-3,4-dihidro-2H-cromeno y 2-etil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-cromeno



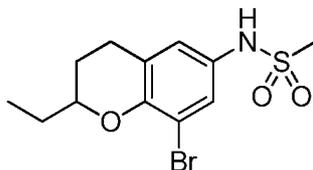
10 El compuesto del título de la etapa 3 (1,0 g, 6,17 mmol) se añadió a HNO₃ (5 ml, 65-68 %) a 0 °C, se calentó a ta y se agitó durante 1 h. Después se vertió sobre una mezcla de hielo-agua, se extrajo con EtOAc (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE 100:1 a 50:1) para dar una mezcla de los compuestos del título (600 mg) que se usó en la etapa siguiente.

15 Etapa 5: N-(2-etil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)metanosulfonamida



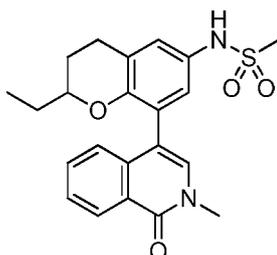
20 La mezcla de los compuestos del título de la etapa 4 (600 mg) se suspendió en MeOH (6 ml) y solución sat. de NH₄Cl (2 ml). Se añadió Fe (810 mg, 14,5 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 2,5 h. Después se filtró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar una mezcla en bruto de 2-etil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-amina y 2-etil-3,4-dihidro-2H-cromen-8-amina. Esta mezcla se disolvió en DCM (10 ml) y se añadieron TEA (0,8 ml) y cloruro de metanosulfonilo (400 mg, 3,50 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Después, se extrajo con DCM (45 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (EP/AE 50:1 a 20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (190 mg, 12 % en tres etapas) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 3H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 273 (M+NH₄)⁺

Etapa 6: N-(8-bromo-2-etil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)metanosulfonamida



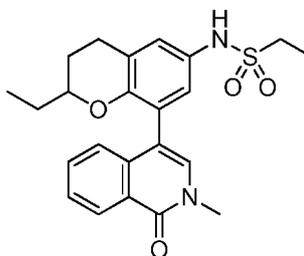
30 A una solución del compuesto del título de la etapa 5 (170 mg, 0,667 mmol) en ACN (6 ml) se le añadió NBS (156 mg, 0,867 mmol). La mezcla se agitó durante 7 h a ta. Después, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con CCF prep. (EP/AE 3:1) para dar el compuesto del título (105 mg, 47 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 3H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

35 Etapa 7: N-[2-etil-8-(2-metil-1-oxoisquinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]metanosulfonamida



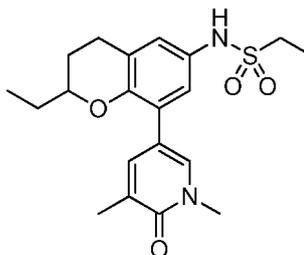
- Una mezcla del compuesto del título de la etapa 6 (105 mg, 0,315 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (108 mg, 0,379 mmol), K_2CO_3 (131 mg, 0,949 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (23,1 mg, 0,032 mmol) en dioxano/ H_2O (10 ml/ 3 ml) se calentó a $85^\circ C$ durante 2 h. Después se filtró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE 50:1 a 20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (25 mg, 19 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,95-2,75 (m, 5H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 1,25H), 0,42-0,38 (m, 1,75H). CLEM: 413,0 (M+1) $^+$.

- 10 **Ejemplo 491:** N-[2-etil-8-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]etanosulfonamida



- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 490 sustituyendo cloruro de etanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo en la etapa 5. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,10 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,75-1,41 (m, 3H), 1,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,67-0,62 (m, 1,25H), 0,51-0,48 (m, 1,75H). CLEM: 427,0 (M+1) $^+$.

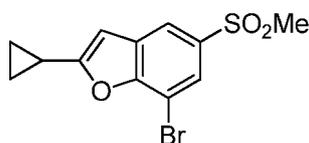
- 15 **Ejemplo 492:** N-[8-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]etanosulfonamida



- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 491 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,07 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 3H), 1,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). CLEM: 391,0 (M+1) $^+$.

- 20 **Ejemplo 493:** 4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona

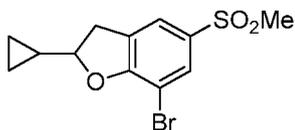
- 25 Etapa 1: 7-bromo-2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran



A una solución de 2,6-dibromo-4-metilsulfonilfenol (1 g, 3,30 mmol) en piridina (40 ml) se le añadió etilciclopropano

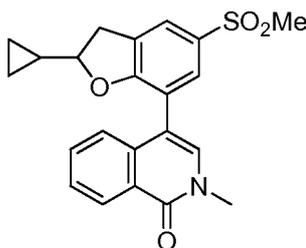
(240 mg, 3,64 mmol) y $C_{12}O$ (260 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 . La mezcla se calentó a $130\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. Después se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE a EP/AE=3/1) para dar el producto del título (510 mg, 53 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,99 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,13-2,11 (m, 1 H), 1,13-1,05 (m, 4 H).

5 Etapa 2: 7-bromo-2-ciclopropil-5-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1-benzofurano



10 A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (250 mg, 0,79 mmol) en Et_3SiH (516 mg, 4,44 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió TFA (5,43 g, 47,59 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a rt y se agitó durante 48 horas. Se añadió solución acuosa de NaOH (10 ml, 1 N) lentamente a la solución anterior. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE a EP/AE=2/1) para dar el compuesto del título (83 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,90 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 4,47-4,43 (m, 1 H), 3,51-3,47 (m, 1 H), 3,23-3,17 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 1,24-1,22 (m, 1 H), 0,74~0,55 (m, 3 H), 0,44~0,41 (m, 1 H).

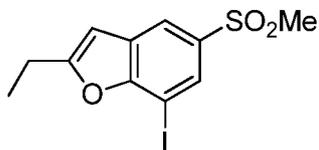
Etapa 3: 4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisquinolin-1-ona



15 A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (80 mg, 252 μmol) en dioxano (10,00 ml) y H_2O (1,00 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (9 mg, 12,61 μmol), K_3PO_4 (134 mg, 631 μmol) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (79 mg, 278 μmol) en una porción. La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 y se calentó a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. Después se concentró y se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (18,36 mg, 19 % de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,53-8,51 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,63-7,56 (m, 2 H), 7,33-7,31 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 4,43-4,37 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,50-3,46 (m, 1 H), 3,32-3,16 (m, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 1,21-1,06 (m, 1 H), 0,60-0,59 (m, 2 H), 0,39-0,32 (m, 2 H). CLEM: 396,0 (M+1)⁺

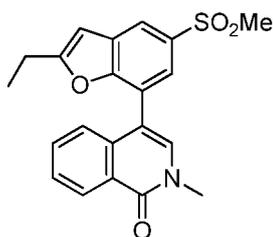
Ejemplo 494: 4-(2-etil-5-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisquinolin-1-ona

Etapa 1: 2-etil-7-yodo-5-metilsulfonyl-1-benzofurano

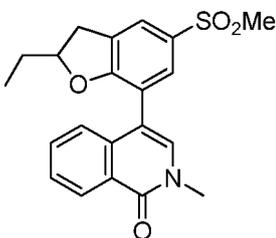


25 A una solución de 2,6-diiodo-4-metilsulfonyl-1-benzofuran (1,00 g, 2,36 mmol) en piridina (10 ml) a $25\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió but-1-ina (128 mg, 2,36 mmol) y $C_{12}O$ (135 mg, 0,944 mmol). La mezcla se agitó a $130\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. El residuo se enfrió a $25\text{ }^\circ\text{C}$, se diluyó con HCl 1 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=10:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 48 %) en forma de un sólido. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,14 (d, $J = 1,6\text{ Hz}$, 1 H), 8,06 (d, $J = 1,6\text{ Hz}$, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 2,90 (c, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2 H), 1,38 (t, $J = 7,6\text{ Hz}$, 3 H). CLEM: 350,9 (M+H)⁺

Etapa 2: 4-(2-etil-5-metilsulfonyl-1-benzofuran-7-il)-2-metilisquinolin-1-ona



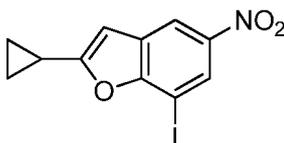
5 A una solución de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (82 mg, 286 μmol) y el compuesto del título de la etapa 1 (100 mg, 286 μmol) en H_2O (2 ml) y dioxano (20 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (21 mg, 28,6 μmol , 0,10 eq) y Na_2CO_3 (61 mg, 572 μmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 4 h. Después se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=3:1 a 1:1) seguido de CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (35,57 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,60 -7,57 (m, 2 H), 7,29-7,27 (m, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H) 2,75 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). CLEM: 382,0 (M+H+) Etapa 3: 4-(2-etil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona



15 A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (130 mg, 340 μmol) en MeOH (3 ml) se le añadió Pd/C (70 mg, 10 % p/p) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C en atmósfera de H_2 (103,421 kPa) durante 8 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (12,4 mg) en forma de un sólido de color gris. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,54-8,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,79-7,75 (m, 2 H), 7,75-7,54 (m, 2 H), 7,32-7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 4,90-4,85 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,49-3,41 (m, 1 H), 3,06-3,00 (m, 1 H), 1,85-1,70 (m, 2 H), 0,96-0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H). CLEM: 384,0 (M+1)

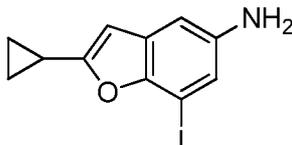
Ejemplo 495: N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida

20 Etapa 1: 2-ciclopropil-7-yodo-5-nitro-1-benzofurano



25 Una solución de 2,6-diiodo-4-nitrofenol (10 g, 25,6 mmol), etilciclopropano (1,9 g, 28,8 mmol) y Cu_2O (1,9 mg, 13,2 mmol) en 100 ml de piridina seca se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 1 l de agua y se agitó durante 10 min. La mezcla resultante se filtró. La torta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (0-20 %) para dar el compuesto del título (6,6 g, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 4H).

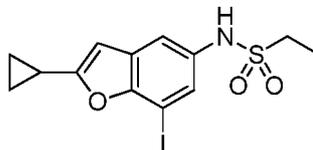
Etapa 2: 2-ciclopropil-7-yodo-1-benzofuran-5-amina



30 A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (2,0 g, 6,0 mmol) y Fe (1,0 g, 18 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió solución sat. de NH_4Cl (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 400 ml de DCM. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se lavó con agua (100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar

el compuesto del título en bruto (1,5 g, 83 % rendimiento) en forma de un aceite de color rojo que se usó en la etapa siguiente directamente. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,45 (a, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 4H). CLEM: 300 (M+1)⁺.

Etapa 3: N-(2-ciclopropil-7-yodo-1-benzofuran-5-il)etanosulfonamida

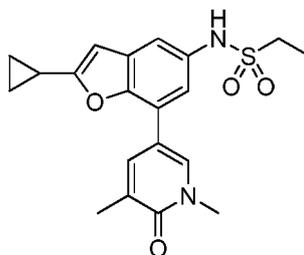


5

A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (1,0 g, 3,3 mmol) en 20 ml de DCM seco se le añadió una solución de piridina (793 mg, 10 mmol) en DCM (10 ml), seguido de la adición de EtSO₂Cl (473 mg, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (1,3 g, 100 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (a, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,09 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,06-0,97 (m, 4H). CLEM: 409 (M+18)⁺.

10

Etapa 4: N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida

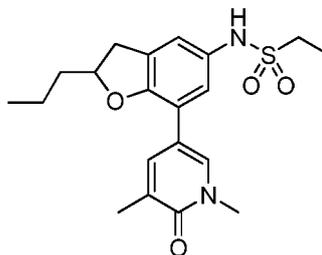


A una solución del compuesto del título de la etapa 3 (500 mg, 1,3 mmol) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (380 mg, 1,5 mmol) en 10 ml de DMF se le añadió K₂CO₃ (50 mg, 3,8 mmol), agua (2 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título (230 mg, 47 % rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,81 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,26 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,54 (a, 1H), 6,36 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,38-1,43 (m, 3H), 1,09-0,92 (m, 4H). CLEM: 387 (M+1)⁺.

15

20

Etapa 5: N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida

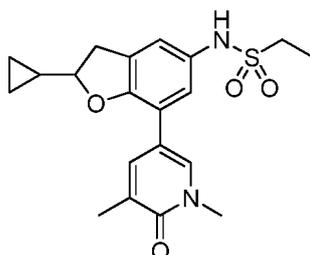


25

Una mezcla del compuesto del título de la etapa 4 (70 mg, 0,18 mmol) y 10 mg de Pd/C en 40 ml de MeOH se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título (10 mg, 14 % rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,26 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,09 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). CLEM: 391 (M+1)⁺.

30

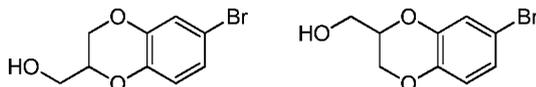
Ejemplo 496: N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida



A una mezcla del compuesto del título del ejemplo 495, etapa 4, (30 mg, 0,08 mmol) en Et₃SiH (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió TFA (0,2 ml) a 0 °C. Se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar a partir de EtOAc para dar el compuesto del título (3 mg, 10 % rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,04 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,26-1,14 (m, 1H), 0,71-0,33 (m, 4H). CLEM: 389 (M+1)⁺.

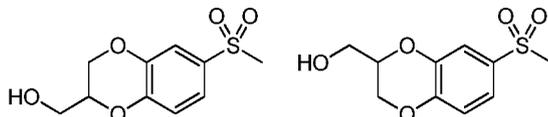
10 **Ejemplo 497:** 4-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

Etapla 1: (6-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metanol y (6-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-il)metanol



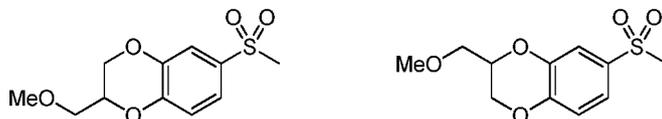
A una mezcla de NaOH (1,6 g, 39,7 mmol) en THF (120 ml) y H₂O (40 ml) se le añadió 4-bromobencen-1,2-diol (5 g, 26,5 mmol). Se añadió oxiran-2-ilmetanol (7,35 g, 79,5 mmol) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. Después se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (40 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 5/1) para dar una mezcla de los compuestos del título (4,7 g, 73 %). CLEM: 166 (M-80)⁺.

20 Etapla 2: (6-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metanol y (6-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-il)metanol



La mezcla de la etapa 1 (1 g, 4,08 mmol) se sometió a las condiciones experimentales descritas en el ejemplo 486, etapa 1, para dar una mezcla de los compuestos del título (650 mg, 65 %). CLEM: 245,1 (M+1)⁺.

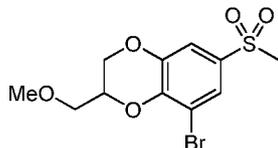
25 Etapla 3: 2-(metoximetil)-6-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina y 3-(metoximetil)-6-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina



A una solución de la mezcla de la etapa 2 (2,5 g, 10,23 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaH (614 mg, 15,35 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió CH₃I (1,45 g, 10,23 mmol) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna alrededor a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. Después se inactivó con hielo y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 3/1) para dar una mezcla de los compuestos del título (1,5 g, 57 %) en forma de un aceite. La mezcla se separó adicionalmente en sus cuatro componentes individuales mediante CFS para dar los dos enantiómeros de 2-(metoximetil)-6-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (200 mg cada uno) y los dos enantiómeros de 3-(metoximetil)-6-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (200 y 120 mg, respectivamente). Sus estereoquímicas absolutas no se asignaron. 2-(metoximetil)-6-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,42-4,31 (m, 2 H), 4,10 (dd, J₁ = 11,6 Hz, J₂ = 7,6 Hz, 1 H), 3,71-3,58 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H). CLEM: 259 (M+1)⁺. 3-(metoximetil)-6-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H),

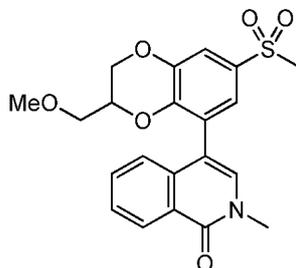
4,40-4,30 (m, 2 H), 4,18-4,10 (dd, $J_1 = 11,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1 H), 3,70-3,58 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H). CLEM: 259 (M+1)⁺.

Etapa 4: 5-bromo-3-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina



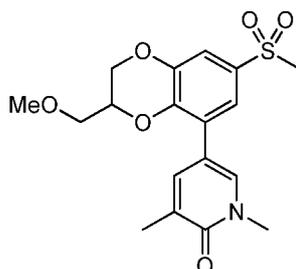
- 5 El compuesto del título (enantiómero individual, estereoquímica absoluta no asignada) se preparó de una manera similar a la del ejemplo 486, etapa 2, sustituyendo 2-(metoximetil)-6-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina por 2-metil-5-metilsulfonil-2,3-dihidro-1-benzofurano. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,53 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 11,4$ Hz, 1 H), 4,39-4,34 (m, 1 H), 4,26-4,21 (m, 1 H), 3,73-3,63 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H).

- 10 Etapa 5: 4-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



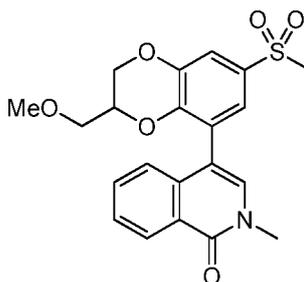
- 15 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 4 (20 mg, 0,06 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (20 mg, 0,07 mmol), Na₂CO₃ (19 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (7 mg, 0,01 mmol) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,2 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se vertió sobre H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna seguido de CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 24 %). Estereoquímica absoluta no asignada. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,68-7,63 (m, 1 H), 7,55-7,52 (m, 3 H), 7,42 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,43-4,35 (m, 2 H), 4,21-4,12 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,23 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H). CLEM: 416,0 (M+H)⁺

Ejemplo 498: 5-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



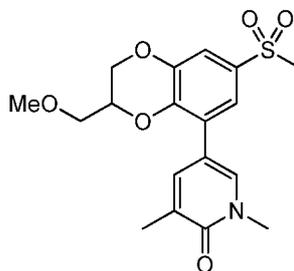
- 25 El compuesto del título (enantiómero individual, estereoquímica absoluta no asignada) se preparó de una manera similar a la del ejemplo 497, sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona en la etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,53 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 4,45-4,37 (m, 2 H), 4,18-4,17 (m, 1 H), 3,68-3,62 (m, 5 H), 3,44 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 2,21 (s, 3H). CLEM: 380 (M+H)⁺

Ejemplo 499: 4-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



5 El compuesto del título (enantiómero individual, estereoquímica absoluta no asignada) se preparó de una manera similar a la del ejemplo 497, sustituyendo el compuesto usado en la etapa 4 por su enantiómero. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 3 H), 7,42 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,42-4,35 (m, 2 H), 4,21-4,14 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,24 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H). CLEM: 416,0 (M+H)⁺

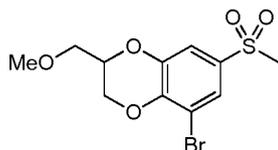
Ejemplo 500: 5-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



10 El compuesto del título (enantiómero individual, estereoquímica absoluta no asignada) se preparó de una manera similar a la del ejemplo 498 pero usando el otro enantiómero de 5-bromo-3-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,59 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 4,41-4,37 (m, 2 H), 4,20-4,18 (m, 1 H), 3,71-3,63 (m, 5 H), 3,44 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 2,24 (s, 3H). CLEM: 380,0 (M+H)⁺

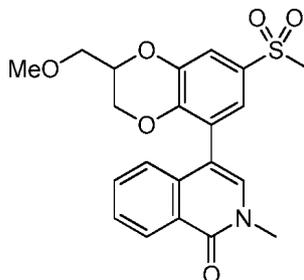
Ejemplo 501: 4-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilsulfoquinolin-1-ona

Etapa 1: 5-bromo-2-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina



15 El compuesto del título (enantiómero individual, estereoquímica absoluta no asignada) se preparó de una manera similar a la del ejemplo 497, etapa 4, sustituyendo 2-(metoximetil)-6-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina por 3-(metoximetil)-6-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina. CLEM: 359 (M+23)⁺

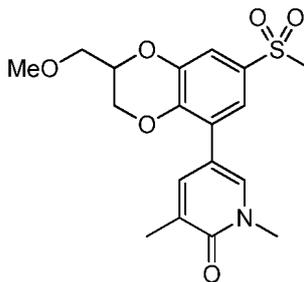
Etapa 2: 4-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilsulfoquinolin-1-ona



20 El compuesto del título (enantiómero individual, estereoquímica absoluta no asignada) se preparó de una manera similar a la del ejemplo 497, etapa 5, sustituyendo 5-bromo-2-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina por 5-bromo-3-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,66-7,63 (m, 1 H), 7,56-7,51 (m, 3 H), 7,40 (s, 1 H), 7,30-7,16 (m, 1 H), 4,53-4,44 (m, 1 H), 4,36-4,28 (m, 1 H), 4,12-4,01 (m, 1 H), 3,61-3,56 (m, 5 H), 3,34 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H). CLEM: 416,0 (M+H)⁺

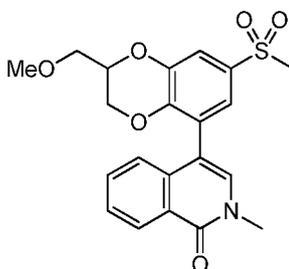
25

Ejemplo 502: 5-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



5 El compuesto del título (enantiómero individual, estereoquímica absoluta no asignada) se preparó de una manera similar a la del ejemplo 501, sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,48 (m, 3 H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,47-4,34 (m, 2 H), 4,19-4,16 (m, 1 H), 3,71-3,65 (m, 5 H), 3,45 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,22 (s, 3H). CLEM: 380,0 (M+H)⁺

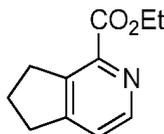
Ejemplo 503: 4-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



10 El compuesto del título (enantiómero individual, estereoquímica absoluta no asignada) se preparó de una manera similar a la del ejemplo 501, sustituyendo el compuesto usado en la etapa 1 por su enantiómero. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,41 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,58-7,54 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 4,52-4,41 (m, 2 H), 4,20-4,12 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,47 (m, 2 H), 3,19-3,15 (m, 6 H). CLEM: 416,0 (M+H)⁺

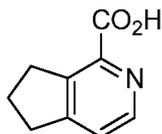
Ejemplo 504: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ona

15 Etapa 1: 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo



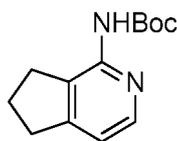
20 1,2,4-triazin-3-carboxilato de etilo (7 g, 45,8 mmol), ciclopentanona (4,9 ml, 55,0 mmol) y pirrolidina (4,6 ml, 55,0 mmol) en tolueno (100 ml) se calentaron a reflujo durante 12 h. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc =5:1) para dar el compuesto del título (2,02 g, 25 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM: 192 (M+1)⁺

Etapa 2: ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxílico



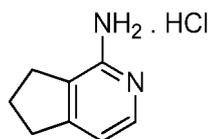
25 Una solución 2 N de LiOH (50 ml) en agua se añadió lentamente al compuesto del título de la etapa 1 (10 g, 52,4 mmol) en MeOH (250 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 30 min. El MeOH se redujo al vacío y la solución acuosa residual se lavó con EtOAc. La fase orgánica se extrajo de nuevo con agua. Los extractos acuosos combinados se acidificaron a pH = 2 con HCl 1 N. El agua se eliminó y la CLAR preparativa dio el compuesto del título (5,4 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 8,0, 7,6 Hz, 2H), 3,16 (d, t, J = 8,0, 7,6 Hz, 2H), 2,16-2,20 (m, 2H).

Etapa 3: N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)carbamato de *tert*-butilo



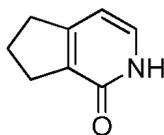
5 El compuesto del título de la etapa 2 (1,0 g, 6,1 mmol), difenil fosforil azida (2,64 ml 12,2 mmol) y trietilamina (1,64 ml, 12,2 mmol) en tBuOH (50 ml) en atmósfera de N₂ se calentaron a 80 °C durante 2 h. La cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 5:1) dio el compuesto del título (570 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,90-2,97 (m, 4H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). CLEM: 235 (M+1)⁺

Etapa 4: clorhidrato de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-amina



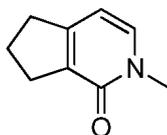
10 Se añadió HCl 1 M anhidro en DCM (20 ml) lentamente al compuesto del título de la etapa 3 (570 mg, 2,43 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 1,5 h, la evaporación de los componentes volátiles dio el compuesto del título (400 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,66 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 7,8, 7,2 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,8, 7,2 Hz, 2H), 2,17-2,27 (m, 2H). CLEM: 135 (M+1)⁺

Etapa 5: 2,5,6,7-tetrahidrociclopenta[c]piridin-1-ona



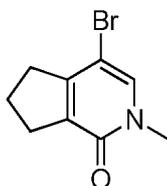
15 El compuesto del título de la etapa 4 (400 mg, 2,33 mmol) se disolvió en agua (6,5 ml) y se añadió H₃PO₂ (2 ml, 50 % p/p en agua, 18,64 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de NaNO₂ (180 mg 2,68 mmol) en agua (6,5 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. El pH se ajustó a aproximadamente 7 mediante la adición cuidadosa de NaHCO₃. El tratamiento de extracción usando acetato de etilo dio el compuesto del título (300 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 12,55 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,84-2,89 (m, 4H), 2,04-2,11 (m, 2H). CLEM: 136 (M+1)⁺

Etapa 6: 2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ona



25 El compuesto del título de la etapa 5 (260 mg, 1,93 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (94 mg, 2,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (146 µl, 2,31 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y la cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 1:1) dio el compuesto del título (192,6 mg, 67 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (CD₃Cl, 300 MHz): δ 7,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,79-2,85 (m, 4H), 2,01-2,11 (m, 2H). CLEM: 150 (M+1)⁺

Etapa 7: 4-bromo-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ona



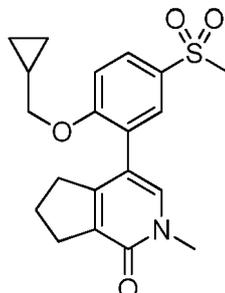
El compuesto del título de la etapa 6 (140 mg, 1,04 mmol) se disolvió en ACN (5 ml) y se añadió NBS (188 mg, 1,06 mmol). Después de agitar a ta durante 1,5 h, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 1:1)

dio el compuesto del título (196 mg, 89,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CD₃Cl, 300 MHz): δ 7,33 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,85-2,97 (m, 4H), 2,05-2,13 (m, 2H).

CLEM: 228, 230 (M+1)⁺

Etapa 8: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ona



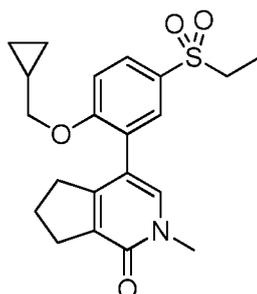
5

A una solución del compuesto del título de la etapa 7 (60 mg, 0,26 mmol), el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1 (111,2 mg, 0,32 mmol) y K₂CO₃ (107 mg, 0,78 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (6 mg) en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 85 °C durante una noche. El tratamiento de extracción con EA seguido de CCF prep. (DCM/MeOH = 25:1) dio el compuesto del título (47 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,83 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,65-2,70 (m, 4H), 1,91-1,97 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 1H), 0,50-0,54 (m, 2H), 0,26-0,30 (m, 2H). CLEM: 374 (M+1)⁺

Ejemplo 505: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ona



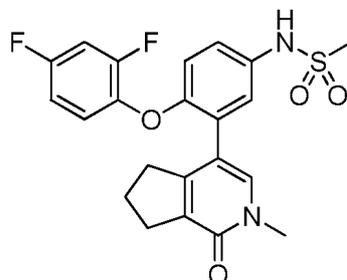
15

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 504, etapa 8, excepto porque se sustituyó 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,91 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,23 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,08-1,27 (m, 1H), 0,60-0,65 (m, 2H), 0,33-0,37 (m, 2H). CLEM: 388 (M+1)⁺

20

Ejemplo 506:

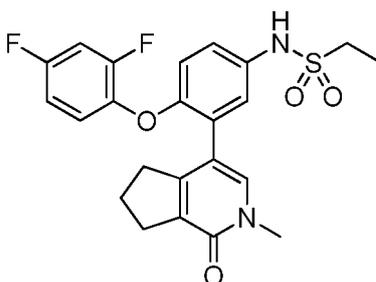
N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida



25

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 504, etapa 8, excepto porque se sustituyó N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida por el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H). CLEM: 447 (M+1)⁺

Ejemplo 507: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida

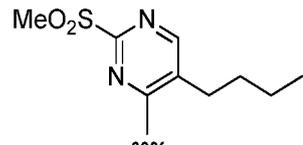
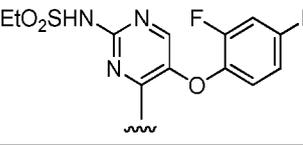
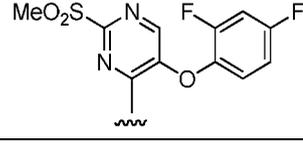
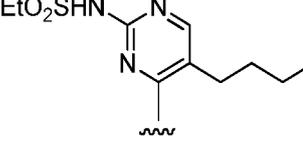


El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 504, etapa 8, excepto porque se substituyó N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanosulfonamida por el compuesto del título del ejemplo 90, etapa 1. RMN ¹H (CD₃Cl, 400 MHz): δ 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 6,89-6,96 (m, 2H), 6,79-6,85 (m, 1H); 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,15 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CLEM: 461 (M+1)⁺

Ejemplos 508-511

Los ejemplos 508-511 tal como se describen en la tabla 22 se prepararon en tres etapas. Usando condiciones similares a las descritas en el documento WO2005/40151 (Preparación 6), el 5-bromo-3-metilpiridin-2-ol se N-alquiló con bromuro de isopropilo para dar 5-bromo-3-metil-1-propan-2-ilpiridin-2-ona, que se hizo reaccionar después con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano usando condiciones similares a las descritas en el ejemplo 248, etapa 2 para dar el pinacol éster, 3-metil-1-propan-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. Este pinacol éster se substituyó después por el pinacol éster del ejemplo mostrado en la columna Procedimiento Sintético en la Tabla 22 y se hizo reaccionar del mismo modo que en el ejemplo para obtener los compuestos del título.

Tabla 22

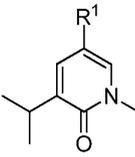
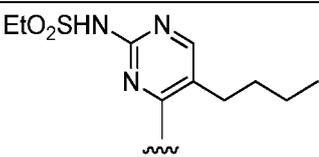
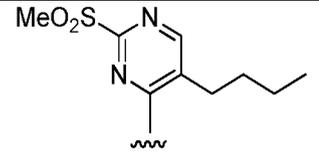
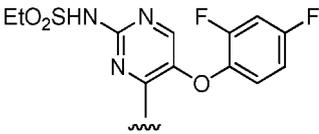
Ej. n.º	R ¹	Nombre	EM (M+H)	Procedimiento sintético
508		5-(5-butil-2-metilsulfonylpirimidin-4-il)-3-metil-1-propan-2-ilpiridin-2-ona	364	Ejemplo 305
509		N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metil-6-oxo-1-propan-2-il)piridin-3-il]pirimidin-2-il]etanosulfonamida	465	Ejemplo 169
510		5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonylpirimidin-4-il]-3-metil-1-propan-2-ilpiridin-2-ona	436	Ejemplo 149, etapa 4
511		N-[5-butil-4-(5-metil-6-oxo-1-propan-2-il)piridin-3-il]pirimidin-2-il]etanosulfonamida	393	Ejemplo 310

Ejemplos 512-514

Los ejemplos 512-514 tal como se describen en la tabla 23 se prepararon en tres etapas. Usando condiciones similares a las descritas por Malhotra, y col. en Organic Letters 2013, vol. 15, n.º 14, págs. 3698-3701 (información de soporte, compuestos 4c y 3a), se alquiló 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2-ona en la posición 3 usando bromuro de

isopropilmagnesio para dar 5-bromo-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona que se hizo reaccionar después con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano usando condiciones similares a las descritas en el ejemplo 248, etapa 2 para dar el pinacol éster, 1-metil-3-propan-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. Este pinacol éster se sustituyó después por el pinacol éster del ejemplo mostrado en la columna Procedimiento Sintético en la Tabla 23 y se hizo reaccionar del mismo modo que en el ejemplo para obtener los compuestos del título.

Tabla 23

Ej. n.º	R ¹	Nombre	EM (M+H)	Procedimiento sintético
				
512		N-[5-butil-4-(1-metil-6-oxo-5-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	393	Ejemplo 310
513		5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona	364	Ejemplo 305
514		N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1-metil-6-oxo-5-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	465	Ejemplo 169

II. Evaluación biológica

Ejemplo 1: Ensayo de inhibición enzimática *in vitro*

La determinación de la CI_{50} para los inhibidores BRD4 del derivado heterocíclico desvelados en el presente documento se realizó como sigue. Se clonó BRD4 marcado con His, se expresó y se purificó hasta homogeneidad (P. Filipakopoulos y col. Nature 468, 1067-1073, 2010). La unión e inhibición de BRD4 se evaluó controlando la interacción del péptido H4-tetraacetil biotinilado (AnaSpec, H4K5/8/12/16 (Ac), marcado con biotina) con la diana utilizando la tecnología AlphaScreen (Life Technologies). En una placa ProxiPlate de 384 pocillos se combinó BRD4(BD1) (2 nM final) con péptido (15 nM final) en HEPES 50 mM (pH 7,3), NaCl 10 mM, TCEP 0,25 mM, BSA al 0,1 % (p/v), y Brij-35 al 0,005 % (p/v) en presencia de DMSO (DMSO al 0,4 % final) o series de dilución de compuestos en DMSO. Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, se añadieron perlas donadoras de alfa estreptavidina y perlas aceptoras de quelato de níquel a una concentración final de 5 μ g/ml. Después de dos horas de equilibrio, las placas se leyeron en un instrumento Envision y la CI_{50} se calculó utilizando un ajuste de curva no lineal de cuatro parámetros. Ejemplo de química 1 (2-metil-4-fenilisoquinolin-1-ona) tuvo una CI_{50} de 2,782 μ M en este formato de ensayo.

Se cuantificó la capacidad de los compuestos desvelados en el presente documento para inhibir la actividad de BRD4 y se determinó el valor de CI_{50} . Los valores de CI_{50} de diversos compuestos desvelados en el presente documento se proporcionan en la Tabla 24.

Ejemplo 2: Ensayo *in vitro* basado en células

Se realizó un ensayo colorimétrico de proliferación celular (ensayo Cell-MTS) para evaluar la capacidad de los inhibidores BRD4 de derivados heterocíclicos desvelados en el presente documento para efectuar la proliferación de líneas celulares de cáncer establecidas.

Principio del ensayo

El ensayo Cell-MTS es un ensayo colorimétrico basado en placa de 7 días que cuantifica la cantidad de NADH recién generado en presencia o ausencia del compuesto de prueba. El nivel de NADH se usa para la cuantificación de la proliferación de células cancerosas.

Procedimiento de ensayo

- Las líneas celulares de cáncer establecidas con una variedad de mutaciones impulsoras se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC) y se pasaron de forma rutinaria de acuerdo con los protocolos de ATCC. Para el ensayo de rutina, estas células se sembraron a densidades que permitieron ~ 90 % de confluencia después de 7 días de cultivo. Raji, células de linfoma de Burkitt humanas, (cMYC) se sembraron a 15.000 células por 96 pocillos. HL-60, células de proleucemia humana, (NRAS, p16, p53, c-Myc amplificado) se sembraron a 5.000 células por 96 pocillos. NCI-H460, células de cáncer de pulmón no microcítico humano, (KRAS, PIK3CA, STK11, p16) se sembraron a 3.000 células por 96 pocillos. 24 horas después de la colocación en placas, las células recibieron una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con rangos de concentración final de 100 μ M a 2,0 nM. Las células se incubaron en presencia de compuesto durante 168 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. Al final de este período de incubación, se eliminaron 80 μ l de medio y se añadieron 20 μ l de solución de ensayo de proliferación celular no radiactiva CellTiter 96® Aqueous (Promega). Las células se incubaron hasta que la DO490 fue > 0,6. Los valores de CI₅₀ se calcularon usando el paquete informático IDBS XLfit e incluyen valores de DO490 sustraídos de fondo y la normalización a controles de DMSO. Los valores de CI₅₀ de proliferación celular se cargaron y archivaron utilizando la plataforma Chem Biography Platform.
- La Tabla 24 proporciona los resultados de experimentos *in vitro* de ensayo de inhibición enzimática y de experimentos *in vitro* de ensayo basados en células realizados con los compuestos desvelados en el presente documento.

Tabla 24

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 CI50 (μ M)	Raji CI50 (μ M)	HL-60 CI50 (μ M)	H460 CI50 (μ M)
1	4-(3-metoxifenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	B			
2	2-metil-4-fenilisoquinolin-1-ona	B			
3	4-(2-fluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	C			
4	4-(2-metoxifenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	C			
5	4-(3-aminofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	B			
6	N-ciclopropil-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	B			
7	2-metil-4-(3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)isoquinolin-1-ona	B	A	B	
8	N-[[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metil]metanosulfonamida	B			
9	N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
10	N-etil-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	B			
11	4-(3-etilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	B	A	B	
12	4-[3-(dimetilsulfamiloilamino)fenil]-2-metil-1-oxoisoquinolina	A	A	A	
13	N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	
14	2-metil-4-(3-morfolin-4-ilsulfonilfenil)isoquinolin-1-ona	B			
15	N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	B	A	B	
16	2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	B			
17	N-[2-metil-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	A	
18	N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzamida	B	B	B	
19	4-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	B			
20	2-metil-4-(2-oxo-1,3-dihidroindol-6-il)isoquinolin-1-ona	C	A	A	
21	3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	B	B	B	
22	N-(2-hidroxietil)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	B	B	B	
23	4-(5-amino-2-fluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	B			
24	4-(5-amino-2,4-difluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	B			
25	4-(3-amino-5-fluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	B			
26	4-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	B			
27	N-bencil-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida	B			
28	N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]propan-1-sulfonamida	A	B	B	
29	N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]butan-1-sulfonamida	A	B	B	
30	N-[2-metoxi-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	A	

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
31	N-metil-N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	B	B	B	
32	2-metil-4-[3-(metilamino)fenil]isoquinolin-1-ona	B			
33	N-metil-N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	B	
34	N-[4-fluoro-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	
35	N-[2,4-difluoro-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	B	B	B	
36	N-[3-fluoro-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	B	B	B	
37	N-[2-fluoro-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	B	
38	N-[4-cloro-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	A	
39	N-[4-metil-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	A	
40	N-[3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida	B	B	B	
41	N-[4-fluoro-3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida	A	A	A	
42	N-[3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida	A	A	A	
43	N-[2,4-difluoro-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida	A	A	A	
44	4-(3-etilsulfonilfenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	B	A	C
45	N-[4-cloro-3-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]metanosulfonamida	A	A	A	B
46	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
47	N-[3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	
48	3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida	B	B	B	
49	N-etil-3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida	B	B	B	
50	N-[4-cloro-3-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	A	B
51	N-[3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]metanosulfonamida	B	C	B	
52	N-[3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]metanosulfonamida	B	B	B	
53	N-etil-3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)bencenosulfonamida	B	C	C	
54	N-bencil-2-metoxi-5-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)bencenosulfonamida	C	C	B	C
55	3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)bencenosulfonamida	C			
56	2-metoxi-5-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)bencenosulfonamida	C			
57	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-2,7-naftiridin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
58	N-[3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	A	
59	N-etil-3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida	B	B	B	
60	N-bencil-5-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-metoxibencenosulfonamida	B	A	B	C
61	3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida	A	B	B	
62	N-[3-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	A	

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
63	4-(3-etilsulfonilfenil)-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	B	B	B	C
64	5-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-metoxibencenosulfonamida	B			
65	2-metil-4-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	B			
66	4-(furan-2-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	C			
67	2-metil-4-(1,3-oxazol-2-il)isoquinolin-1-ona	C			
68	2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-1-ona	C			
69	2-metil-4-(1-metilimidazol-2-il)isoquinolin-1-ona	C			
70	2-metil-4-piridin-2-ilisoquinolin-1-ona	C			
71	2-metil-4-pirimidin-2-ilisoquinolin-1-ona	C			
72	N-[3-[2-metil-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	B
73	N-[3-(2-metil-1-oxo-6-fenilisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	B			
74	N-[3-(2-metil-1-oxo-6-fenilisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	B	B	B	C
75	N-[3-(2,6-dimetil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
76	N-[3-(6-etil-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	A			
77	N-[3-(6-etil-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
78	N-[3-(2,6-dimetil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
79	4-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
80	4-(5-etilsulfonil-2-hidroxifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A			
81	4-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	A	A	A
82	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	A	A	B
83	4-(5-etilsulfonil-2-propoxifenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	A	A	A
84	4-[5-etilsulfonil-2-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	B	A	B
85	4-[2-(2-aminoetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	C	B	C
86	N-[2-fluoro-4-metoxi-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	B
87	N-[3-(2-metil-1-oxo-6-piridin-2-ilisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	B	B	A	C
88	4-[4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
89	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
90	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	
91	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
92	4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
93	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
94	N-[3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	B	A	C	
95	N-[3-(1,4-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	B			
96	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	B			
97	N-[3-(1,4,5-trimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	B			
98	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	B	B	B	C

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
99	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
100	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
101	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,4-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
102	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
103	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,4,5-trimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	A	C
104	3-amino-1-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)pirazin-2-ona	C			
105	3-amino-5-(3-etilsulfonilfenil)-1-metilpirazin-2-ona	C			
106	N-[5-(6-amino-4-metil-5-oxopirazin-2-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida	C			
107	3-amino-1-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)piridin-2-ona	C			
108	3-amino-5-(3-etilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona	C			
109	N-[5-(5-amino-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida	B	C	C	C
110	N-[2-metoxi-5-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida	A	C	B	C
111	N-[5-[5-(etilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida	B			
112	N-[5-[5-(ciclopropilmetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida	B			
113	N-[5-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida	A	B	A	B
114	N-[5-[5-(dietilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida	B			
115	N-[3-(5-amino-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
116	3-amino-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	A	C	B	C
117	4-etoxi-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida	A	B	B	C
118	4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida	A	A	A	C
119	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona	B	B	B	C
120	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona	B	C	B	C
121	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona	A	B	A	C
122	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
123	N-[3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	B	B	B	C
124	N-etil-3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)bencenosulfonamida	B			
125	N-[3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]metanosulfonamida	B			
126	4-(3-etilsulfonilfenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1-ona	C			
127	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-2,6-naftiridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
128	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(4-metilpirazol-1-il)isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
129	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
130	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	A	B	A	C
131	7-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	C			
132	N-[2-metoxi-5-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]metanosulfonamida	B	C	B	B

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
133	5-(3-etilsulfonilfenil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	C			
134	N-[3-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	B
135	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
136	6-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,4-dimetilpiridazin-3-ona	B	C	B	C
137	6-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,5-dimetilpiridazin-3-ona	B			
138	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
139	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
140	N-[3-(5-ciclopropil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
141	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-(² H ₃)metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida	A			
142	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-4-il)fenil]etanosulfonamida	B			
143	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	B	C
144	5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	C	B	C
145	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	B	A	C
146	5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	B		C
147	5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B		C
148	4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	C		
149	5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	B	C	C	C
150	5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	B	B	C
151	4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
152	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
153	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	B	B	C
154	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
155	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
156	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
157	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
158	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
159	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
160	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(7-fluoro-2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
161	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]-N-etilmetanosulfonamida	A	A	A	C
162	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]-N-etilmetanosulfonamida	A	A	A	C
163	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-	A	A	B	C

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
	tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida				
164	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	B	C
165	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	B		C
166	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
167	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	B		C
168	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
169	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
170	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
171	4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)pirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
172	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	B	B	C
173	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	B	B	C
174	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
175	2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
176	2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxan-4-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
177	4-(2-etoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	A	C
178	2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-propoxifenil]isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
179	2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxan-3-iloxi)fenil]isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
180	4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
181	4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
182	4-[2-(trans-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
183	4-[2-(cis-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	C	B	C
184	4-(2-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	A	B
185	4-(2-but-2-inoxi-5-etilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
186	6-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
187	7-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
188	4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A		
189	4-[5-etilsulfonil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A		
190	2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-ilamino)fenil]isoquinolin-1-ona	A	B	B	C
191	2-metil-4-[5-metilsulfonil-2-(oxan-4-ilamino)fenil]isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
192	4-[2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
193	4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
194	4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
195	4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
196	4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
197	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-6-(trifluorometil)isoquinolin-1-ona	A	B		C
198	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metoxi-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
199	4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
200	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpiridin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	A	C
201	4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
202	4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-6-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A		C
203	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpiridin-4-il]-7-fluoro-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
204	4-(2-etoxi-5-etilsulfonil-tiofen-3-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	B	C
205	4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonil-tiofen-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	B	C
206	4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-etilsulfonilpiridin-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
207	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etilsulfonilpiridin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
208	4-[5-(2-hidroxietilsulfonil)-2-metoxifenil]-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	B	A	C
209	N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluoro-5-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
210	4-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-2-metil-6-(1H-pirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
211	4-(2-etoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)isoquinolin-1-ona	A			
212	2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-4-(5-metilsulfonil-2-propoxifenil)isoquinolin-1-ona	A			
213	N-[2-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1-oxoisoquinolin-4-il]piridin-4-il]jetanosulfonamida	A	B	B	C
214	[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)fenil]sulfamato	A	A	A	C
215	[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]sulfamato	A	A	A	C
216	4-(2-etoxi-5-metilsulfonilfenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona	A			
217	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
218	N-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluoro-5-(2-metil-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A	B	A	C
219	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
220	N-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-4-metilsulfonilfenil]ciclopropano carboxamida	B	C	C	C
221	N-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-4-metilsulfonilfenil]propanamida	C	C	c	c
222	N-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-4-metilsulfonilfenil]acetamida	C	C	c	c
223	4-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ona	A	B	A	C
224	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	A	A	A	C
225	8-(5-etilsulfonil-2-propoxifenil)-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-	A	A	A	C

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
	il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona				
226	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	A	A	A	C
227	8-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	A	B	A	C
228	6-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-8-(5-metilsulfonil-2-propoxifenil)pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	A	B	A	C
229	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]-N-metilmetanosulfonamida	A	A	A	C
230	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]-N-(oxetan-3-il)metanosulfonamida	A	A	A	C
231	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	B			
232	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	A			
233	8-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	B			
234	8-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilpirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	B			
235	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ona	C	C	C	C
236	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(7-metil-8-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-il)fenil]etanosulfonamida	A	C	B	C
237	7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-5-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona	A			
238	7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,5-dimetil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona	A	B	A	C
239	5-metil-7-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ona	A			
240	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metil-4-oxo-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-7-il)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
241	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2,5-dimetil-4-oxo-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-7-il)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
242	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-(ciclopropilmetil)-3-metilpiridin-2-ona	A	B	A	C
243	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(2-metilpropil)piridin-2-ona	B	C	B	C
244	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-(2-metoxietil)-3-metilpiridin-2-ona	B	C	B	C
245	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)piridin-2-ona	B	C	C	C
246	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piridin-2-ona	B	C	C	C
247	N-[3-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
248	N-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
249	N-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
250	1-(ciclopropilmetil)-5-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-3-metilpiridin-2-ona	A	B	A	C
251	1-ciclopropil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona	A	B	A	C
252	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona	A	A	A	C
253	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
254	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona	A	A	A	C
255	N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-	A	A	A	C

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
	il)fenil]jetanosulfonamida				
256	N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]jetanosulfonamida	A	A	A	C
257	N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]jetanosulfonamida	A	A	A	C
258	6-metil-4-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]furo[2,3-c]piridin-7-ona	A	B	A	B
259	4-[3-(ciclopropilmetoxi)-6-metilsulfonilpiridin-2-il]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona	A	B	A	C
260	2-cloro-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona	A	A	A	B
261	N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-fluoro-6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-il]jetanosulfonamida	A	A	A	C
262	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
263	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida	A	A	A	C
264	N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(6-metil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida	A	A	A	C
265	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida	A	A	A	C
266	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonilamino)fenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida	A	A	A	C
267	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida	A	B	A	C
268	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonilamino)piridin-3-il]-6-metil-7-oxotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida	A	B	A	C
269	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2,6-dimetil-7-oxofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
270	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-2,6-dimetilfuro[2,3-c]piridin-7-ona	A	A	A	B
271	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
272	3-cloro-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
273	5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona	B			
274	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona	A	B	B	C
275	3-cloro-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
276	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metanosulfonilmetil)fenil]-3-(² H ₃)metil-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	A	A		
277	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(² H ₃)metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida	A	A		
278	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(² H ₃)metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]etan-1-sulfonamida	A	A		
279	N-[3-(5-ciclopropil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
280	3-ciclopropil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
281	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxo-5-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	B			
282	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ona	B			
283	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-etinil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	A	B	A	C
284	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-etinil-1-metilpiridin-2-ona	A	B	B	C
285	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-etinil-1-	B			

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
	metilpiridin-2-ona				
286	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-etinil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	A	B		C
287	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-(difluorometoxi)-1-metilpiridin-2-ona	A	B	A	C
288	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona	A	B		
289	N-[3-[5-(difluorometoxi)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
290	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
291	3-(difluorometoxi)-5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
292	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona	A	B	A	C
293	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona	A	B	B	C
294	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-propan-2-ilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona	A	C	B	C
295	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-fenoxipiridin-2-ona	A	B	B	B
296	N-[4-(1-butil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	A			
297	N-[4-(1-butil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
298	N-[4-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	B			
299	N-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	B			
300	N-[5-etil-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
301	2-metil-4-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)isoquinolin-1-ona				
302	5-(5-etil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona				
303	1,3-dimetil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona				
304	4-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
305	5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
306	N-[4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
307	N-[4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-etilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
308	N-[4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
309	N-[5-butil-4-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
310	N-[5-butil-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
311	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
312	5-(2-etil-5-metilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona	B	C	C	C
313	1-metil-5-(5-metilsulfonil-2-propilfenil)piridin-2-ona	B	C	B	C
314	2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-propilfenil)isoquinolin-1-ona	A			
315	5-[2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	A			
316	4-(2-etil-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
317	5-(2-butil-5-metilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona	A			
318	4-(2-butil-5-metilsulfonilfenil)-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
319	4-[2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-	A			

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
	1-ona				
320	N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)piridin-3-il]jetanosulfonamida	A	A	A	C
321	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilpiridin-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
322	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilpiridin-3-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
323	5-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
324	1,3-dimetil-5-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)piridin-2-ona	A	B	A	C
325	5-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	B	C
326	1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(2-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona	A	B	B	C
327	5-[3-(2-ciclopropiletoksi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	B	C
328	1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil]piridin-2-ona	A			
329	1,3-dimetil-5-[3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]piridin-2-ona	A			
330	1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]piridin-2-ona	A			
331	5-[3-[(2,6-dimetilfenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
332	5-[3-[(2-clorofenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
333	5-[3-[(2-difluorometoxi)fenil]metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
334	2-[[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-metilsulfonilfenoxi]metil]benzonitrilo	A	B	A	C
335	5-[3-[(2,4-difluorofenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
336	1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(1-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona	A	B	A	C
337	5-[3-[(2,3-diclorofenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	B			
338	1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]piridin-2-ona	A			
339	3-[[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-metilsulfonilfenoxi]metil]benzonitrilo	A			
340	5-(3-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
341	1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(1-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona	A	A	A	C
342	N-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	B
343	4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	B			
344	2-metil-4-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)isoquinolin-1-ona	A			
345	4-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
346	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida	B			
347	N-[2-(2,4-difluorofenoxi)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-4-il]jetanosulfonamida	B			
348	4-[3-[(2-difluorometoxi)fenil]metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona	A	A	A	B
349	6-metil-4-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)furo[2,3-c]piridin-7-ona	A	A	A	C
350	4-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metilfuro[2,3-c]piridin-7-ona	A			
351	1-metil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona				
352	5-(5-but-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1-metilpiridin-2-ona				

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
353	3-cloro-1-metil-5-(2-metilsulfonyl-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona				
354	5-(5-butil-2-metilsulfonylpirimidin-4-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2-ona				
355	3-metoxi-1-metil-5-(2-metilsulfonyl-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona				
356	5-(5-butil-2-metilsulfonylpirimidin-4-il)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona				
357	N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
358	N-[5-butil-4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
359	N-[4-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
360	N-[5-butil-4-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
361	N-[4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
362	N-[5-butil-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
363	N-[5-butil-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida	A			
364	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonylfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
365	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-6-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3,5-diona	A	A	A	C
366	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-5-ona	A			
367	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(7-metil-8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
368	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	A	A	A	B
369	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonylmetil)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	A	B	A	C
370	7-metil-5-[5-(metilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	A	B	B	C
371	5-[5-(etilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	B	B	B	C
372	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonylmetil)fenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	A	A	A	C
373	5-[2-(4,4-difluorociclohexil)oxi-5-etilsulfonylfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	A	B	A	C
374	5-(2-ciclopentiloxi-5-etilsulfonylfenil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	A	A	A	C
375	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonylfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	A			
376	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonylfenil]-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	A	B	A	C
377	7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona	A	A	A	C
378	7-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-ona	A	A	A	B
379	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
380	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
381	4-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1-(metilsulfonylmetil)piridin-2-ona	A	C	B	C
382	5-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonylmetil)-6-oxopiridin-3-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (μM)	Raji C150 (μM)	HL-60 C150 (μM)	H460 C150 (μM)
383	4-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-7-fluoro-2-metilisquinolin-1-ona	A	B	A	C
384	4-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-2-metilisquinolin-1-ona	A	B	A	C
385	5-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
386	4-(2,4-difluorofenoxi)-5-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1-(metilsulfonilmetil)piridin-2-ona	A	B	B	C
387	4-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-2-metilisquinolin-1-ona	A	A	A	C
388	5-(2-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
389	5-(2-but-2-inoxi-5-etilsulfonilfenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	B	A	C
390	5-(5-etilsulfonil-2-pent-2-inoxifenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A			
391	5-[2-(3-ciclopropilprop-2-inoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	B	A	C
392	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-ona	B			
393	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-6-metoxi-2-metilisquinolin-1-ona	A			
394	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
395	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-fenilmetoxifenil]etanosulfonamida	A			
396	5-[2-(2,4-difluoroanilil)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
397	5-[2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
398	5-[2-(2,4-difluoroanilil)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
399	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
400	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
401	5-[2-(4-hidroxiciclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
402	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-5-metilsulfonil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida	A	A	A	C
403	5-[2-(cis-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
404	5-[2-(trans-4-aminociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	C	A	C
405	1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]piridin-2-ona	A			
406	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-(2-hidroxietil)-3-metilpiridin-2-ona	A			
407	5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-(2-hidroxietil)-3-metilpiridin-2-ona	B			
408	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(metilamino)piridin-2-ona	A			
409	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(metilamino)piridin-2-ona	A			
410	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida	A			
411	5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
412	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida	A			
413	5-[2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-	A			

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
	dimetilpiridin-2-ona				
414	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A			
415	5-[2-(4,4-difluorociclohexil)oxi-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
416	5-[2-(ciclopentilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
417	5-[2-(ciclopentilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
418	3-cloro-1-metil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona	A	B	A	C
419	5-(2-ciclopentiloxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
420	1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxan-4-iloxi)fenil]piridin-2-ona	A	B	A	C
421	3-fluoro-1-metil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona	A			
422	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	B			
423	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	B			
424	N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-feniltiofen-2-il]jetanosulfonamida	C			
425	1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-ilamino)fenil]piridin-2-ona	A			
426	1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-iloxi)fenil]piridin-2-ona	A	B	B	C
427	1,3-dimetil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona	A	A	A	C
428	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1-etil-3-metilpiridin-2-ona	A	B	B	C
429	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-etil-3-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
430	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
431	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(cis-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]jetanosulfonamida	A	B	A	C
432	N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2-metilfenil)tiofen-2-il]jetanosulfonamida	C			
433	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
434	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(cis-4-hidroxiciclohexil)oxifenil]metanosulfonamida	A	B	B	C
435	N-[5-(2-etilfenil)-4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)tiofen-2-il]jetanosulfonamida	C			
436	1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxan-4-ilamino)fenil]piridin-2-ona	A	B	A	C
437	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
438	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
439	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
440	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
441	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
442	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
443	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
444	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxolan-3-	A	A	A	C

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
	iloxi)fenil]metanosulfonamida				
445	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxolan-3-iloxi)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
446	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
447	N-[4-(4,4-difluorociclohexil)oxi-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
448	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-3-iloxi)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
449	N-[4-(4,4-difluorociclohexil)oxi-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
450	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
451	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-hidroxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	A	ND	A	C
452	4-(ciclopropilmetilamino)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida	B	ND	B	C
453	4-(ciclopropilmetilamino)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)bencenosulfonamida	C	C	C	C
454	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
455	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
456	5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1-(² H ₃)metil-4-metilpiridin-2-ona	A			
457	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-(² H ₃)metil-4-metilpiridin-2-ona	A	A		
458	5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1,4-dimetilpiridin-2-ona	A			
459	5-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
460	5-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	A			
461	5-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-2-ona	B			
462	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
463	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
464	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
465	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
466	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
467	N-[3-(5-hidroxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	B	C	C	C
468	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	A	C	B	C
469	3-(dimetilamino)-5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
470	5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	B
471	N-[3-(1-metil-6-oxo-5-fenilmetoxipiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida	C			
472	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]jetanosulfonamida	A	A	A	C
473	5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona	A	B	A	C
474	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
475	5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona	B			

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 C150 (µM)	Raji C150 (µM)	HL-60 C150 (µM)	H460 C150 (µM)
476	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
477	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
478	N-[6-[3-(metanosulfonamido)fenil]-4-metil-3-oxopirazin-2-il]acetamida	C			
479	N-[3-(1,4-dimetil-6-oxopiridazin-3-il)fenil]etanosulfonamida	C			
480	N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridazin-3-il)fenil]etanosulfonamida	B			
481	N-[5-[3-(metanosulfonamido)fenil]-1-metil-2-oxopiridin-3-il]propanamida	C			
482	N-[5-[3-(metanosulfonamido)fenil]-1-metil-2-oxopiridin-3-il]acetamida	C			
483	1-ciclobutil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-3-metilpiridin-2-ona	A			
484	N-[3-(1-ciclobutil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida	A			
485	1-bencil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-3-metilpiridin-2-ona	B			
486	1,3-dimetil-5-(2-metil-5-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-ona	B	C	B	C
487	4-[5-(etilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	C
488	2-metil-4-[5-(metilsulfonylmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]isoquinolin-1-ona	A	A	A	C
489	1,3-dimetil-5-(7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piridin-2-ona	B			
490	N-[2-etil-8-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]metanosulfonamida	A			
491	N-[2-etil-8-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]etanosulfonamida	A			
492	N-[8-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il]etanosulfonamida	A			
493	4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
494	4-(2-etil-5-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B		
495	N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida	A			
496	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida	A	A		
497	4-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	B	C
498	5-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	C	B	C
499	4-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
500	5-[3-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
501	4-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	B	C
502	5-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A			
503	4-[2-(metoximetil)-7-metilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A			
504	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonylfenil]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ona	A	A		
505	4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonylfenil]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ona	A			
506	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)fenil]metanosulfonamida	A			

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 CI50 (µM)	Raji CI50 (µM)	HL-60 CI50 (µM)	H460 CI50 (µM)
507	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metil-1-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida	A			
508	5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-3-metil-1-propan-2-ilpiridin-2-ona	A			
509	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metil-6-oxo-1-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida	A	A		
510	5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-3-metil-1-propan-2-ilpiridin-2-ona	B			
511	N-[5-butil-4-(5-metil-6-oxo-1-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida	A	A		
512	N-[5-butil-4-(1-metil-6-oxo-5-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida	A	A		
513	5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona	A			
514	N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1-metil-6-oxo-5-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]jetanosulfonamida	A			

Nota: Los datos de CI₅₀ se designan dentro de los intervalos siguientes:
A: ≤ 0,5 µM
B: > 0,5 µM a ≤ 5,0 µM
C: > 5,0 µM

Ejemplo 3: Estudio de xenografía *in vivo*: eficacia antitumoral en modelos de xenoinjerto de carcinoma de línea media NUT (NMC)

En el presente estudio se utilizan modelos de xenoinjerto de NMC en ratones. Las cohortes de ratones emparejados con tumores establecidos se asignan al azar al tratamiento con un compuesto o vehículo de prueba, administrado por inyección intraperitoneal diaria. Antes de la aleatorización y después de 4 días de terapia, los ratones se evalúan mediante obtención de imágenes por PET con ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (FDG). También se realizan mediciones de volumen tumoral, como son las medidas de toxicidad o pérdida de peso. Los tumores se obtienen y se seccionan y se examinan inmunohistoquímicamente para detectar la oncoproteína BRD4-NUT, la propagación celular, la expresión de queratina, la Ki67 nuclear y la tinción de TUNEL. Las muestras emparejadas de ratones tratados y no tratados se preparan y analizan usando protocolos estandarizados y el programa informático disponible comercialmente (es decir, ImageScopt; Apero Technologies).

Ejemplo 4: Estudio de xenografía *in vivo*: eficacia antitumoral en modelos de xenoinjerto de cáncer de mama MCF-7

Los gránulos de liberación prolongada que contienen 0,72 mg de estradiol 17-β se implantan subcutáneamente en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene FBS al 10 % a CO₂ al 5 %, a 37 °C. Las células se centrifugan y se resuspenden en RPMI al 50 % (sin suero) y Matrigel al 50 % a 1x10⁷ células/ml. Las células MCF-7 se inyectan por vía subcutánea (100 µl/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación de los gránulos y el volumen del tumor (largo x ancho²/2) se controla cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de 200 mm³ los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con un compuesto de prueba o vehículo diariamente durante 4 semanas. El volumen tumoral y el peso corporal se controlan cada dos semanas durante todo el estudio. Al final del período de tratamiento, se toman muestras de plasma y tumor para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

Ejemplo 5: Estudio de xenografía *in vivo*: eficacia antitumoral en el modelo de xenoinjerto del modelo de linfoma de Burkitt humano Raji

Procedimiento: Los ratones hembra SCID CB17 (6-8 semanas de vida, Charles River Laboratories) se inocularon por vía subcutánea en la región del flanco derecho con células Raji (a 3,5 x 10⁶ células/ratón) y se permitió que el tumor creciera hasta aproximadamente 150 mm³. Los ratones se aleatorizaron en cohortes de tratamiento (N = 8) y se trataron por vía oral una vez al día con control de vehículo o compuesto de prueba durante 21 días. El compuesto de prueba se administró como una suspensión en Tween 80 al 1 %, PEG400 al 40 % y: el 59 % de HPMC al 0,5 %, o bien el 9 % de DMSO + el 50 % de HPMC al 0,5 %. La longitud y la anchura de los tumores se midió en milímetros tres veces por semana. Los volúmenes tumorales se calcularon mediante la fórmula V = L x A x A/2. La inhibición del crecimiento tumoral (ICT) se calculó con la fórmula:

$$ICT = 100 - (\text{volumen tumoral medio del grupo de tratamiento} / \text{volumen tumoral mediano del grupo de control del vehículo}) \times 100$$

Se realizaron mediciones de ICT hasta que el volumen de un tumor en el grupo de control alcanzó los 3.000 mm³. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba T de 2 colas. Los p-valores de <0,05 se consideraron

estadísticamente significativos.

Resultados preliminares: se seleccionaron siete compuestos de la Tabla 1 y se administraron a dosis que varían de 5 mg/kg a 50 mg/kg. Se determinó que la ICT oscilaba entre el 42 % y el 80 %. Los resultados son preliminares y no reflejan pautas de dosificación optimizadas.

5 **III. Preparación de formas de dosificación farmacéutica**

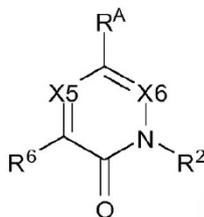
Ejemplo 1: Comprimido oral

10 Se prepara un comprimido mezclando el 48 % en peso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el 45 % en peso de celulosa microcristalina, el 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y el 2 % en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos se preparan por compresión directa. El peso total de los comprimidos se mantiene a 250-500 mg.

En lo siguiente, las realizaciones 1-80 especialmente preferidas de la presente invención se describen a modo de ejemplo:

REIVINDICACIONES

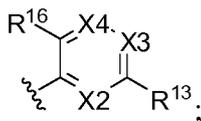
1. Un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (II)

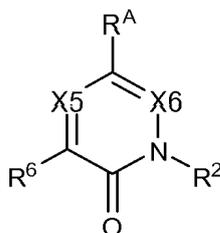
en la que,

- 5 R² es alquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;
 X6 es C-H o N;
 X5 es C-R⁵ o N; con la condición de que si X6 es N, entonces X5 es C-R⁵ y si X5 es N, entonces X6 es CH;
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,
 10 aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona
 independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo,
 heteroarilo o heteroarilalquilo;
 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,
 cicloalquilamino, alcoxi, -S-alquilo, cicloalquilalcoxi, heterociclilo, aralcoxi, heteroariloxi, ariloxi, alquinoxiloxi o -
 N(H)COalquilo;
 15 R^A es



- X2 es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
 R¹³ es -Y-Z;
 Y se selecciona entre un enlace, -CH₂- o -CH(alquil C₁-C₄)-;
 20 Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -
 N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;
 X3 es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 X4 es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, cicloalquilalquiloxi,
 25 heterocicliloxi, heteroarilalquiloxi o alquinoxiloxi; R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, -N(H)COX o -W-X, en el que W es un
 enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinoxiloxi,
 cicloalquilalquiloxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
 heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y
 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
 30 heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y con la condición de que cuando X6 es N, entonces
 R⁵ y R⁶ no son hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se representa por la fórmula (IIb),



Fórmula (IIa)

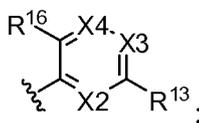
35 en la que,

- R² es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃;
 X6 es C-H o N;
 X5 es C-R⁵ o N; con la condición de que si X6 es N, entonces X5 es C-R⁵ y si X5 es N, entonces X6 es CH; R⁵ es
 hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR⁶¹, -NHR⁶¹, -N(R⁶¹)₂, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,

heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que cada R⁶¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

5 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi o cicloalquilalcoxi;

R^A es



X² es N o C-R¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z;

10 Y se selecciona entre un enlace o -CH₂-;

Z se selecciona entre -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹, -N(R²²)CON(R²²)₂, -N(R²²)COR²¹, -OC(O)N(R²²)₂, -OSO₂N(R²²)₂ o -N(R²²)SO₃R²¹;

X³ es N o C-R¹⁴, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

X⁴ es N o C-R¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

15 R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en el que W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R²¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

20 cada R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y

con la condición de que cuando X⁶ es N, entonces R⁵ y R⁶ no son hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R² es CH₃ y/o en el que X⁶ es C-H o en el que X⁶ es N.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X⁵ es C-R⁵.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X⁵ es N.

25 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo, o en el que R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, o en el que R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo y R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Y es un enlace o en el que Y es un -CH₂-.

30 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que Z se selecciona del grupo que consiste en -SO₂R²¹, -N(R²²)SO₂R²¹, -SO₂N(R²²)₂, -N(R²²)SO₂N(R²²)₂, -CON(R²²)₂, -N(R²²)CO₂R²¹ y -N(R²²)CON(R²²)₂.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R²¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R¹⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que X⁴ es C-R¹⁵.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 u 11, en el que X³ es N.

35 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que X² es N.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que X² y X³ son N y X⁴ es C-H o en el que R²¹ es alquilo y X² y X³ son N y X⁴ es C-H.

40 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que W es -O- o en el que W es -NH- o en el que W es un enlace o en el que W es -O- y X es alquilo o en el que W es -O- y X es arilo o en el que W es -O- y X es cicloalquilo o en el que W es un enlace y X es alquilo o en el que W es un enlace y X es arilo o en el que W es un enlace y X es cicloalquilo.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilalquilo.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el R⁶ es CD₃.

45 18. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

N-[3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;

N-[3-(1,4-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;

N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[3-(1,4,5-trimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 5 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,4-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,4,5-trimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 10 3-amino-1-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)pirazin-2-ona;
 3-amino-5-(3-etilsulfonilfenil)-1-metilpirazin-2-ona;
 N-[5-(6-amino-4-metil-5-oxopirazin-2-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida;
 3-amino-1-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)piridin-2-ona;
 3-amino-5-(3-etilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona;
 N-[5-(5-amino-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida;
 15 N-[2-metoxi-5-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida;
 N-[5-[5-(etilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida;
 N-[5-[5-(ciclopropilmetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida;
 N-[5-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida;
 20 N-[5-[5-(dietilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-metoxifenil]metanosulfonamida;
 N-[3-(5-amino-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida;
 3-amino-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona;
 4-etoxi-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)benzenesulfonamida;
 4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)benzenesulfonamida;
 5 - [2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona;
 25 5 - [2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[3-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida;
 30 6-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,4-dimetilpiridazin-3-ona;
 6-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,5-dimetilpiridazin-3-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[3-(5-ciclopropil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-(2H3)metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida;
 35 5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;
 40 N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida;
 N-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]-N-etilmetanosulfonamida;
 N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida;
 N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]metanosulfonamida;
 N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 45 N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 [4-(ciclopropilmetoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil] sulfamato;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]-N-metilmetanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]-N-(oxetan-3-il)metanosulfonamida;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-(ciclopropilmetil)-3-metilpiridin-2-ona;
 50 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(2-metilpropil)piridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-(2-metoxietil)-3-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)piridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metil-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piridin-2-ona;
 N-[3-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida;
 55 N-[4-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 1-(ciclopropilmetil)-5-[4-(2,4-difluorofenoxi)-1-(metilsulfonilmetil)-6-oxopiridin-3-il]-3-metilpiridin-2-ona;
 1-ciclopropil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 60 3-cloro-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona;
 5 - [2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona;
 3-cloro-5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metanosulfonilmetil)fenil]-3-(2H3)metil-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(2H3)metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida;
 65 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(2H3)metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida;
 N-[3-(5-ciclopropil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida;

- 3-ciclopropil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-6-oxo-5-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-etinil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-etinil-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-etinil-1-metilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-etinil-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-(difluorometoxi)-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona;
 N-[3-[5-(difluorometoxi)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]fenil]etanosulfonamida;
 3-(difluorometoxi)-5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonilmetil)fenil]-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-(1-propan-2-ilpirazol-4-il)oxipiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metil-3-fenoxipiridin-2-ona;
 N-[4-(1-butil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(1-butil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[4-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-6-oxopiridin-3-il]-5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 5-(5-etil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona;
 5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 N-[4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-etilpirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[5-butil-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 5-(2-etil-5-metilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona;
 1-metil-5-(5-metilsulfonil-2-propilfenil)piridin-2-ona;
 5-[2-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona;
 5-(2-butil-5-metilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)piridin-2-ona;
 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(2-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona;
 5-[3-(2-ciclopropiletil)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]piridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]piridin-2-ona;
 5-[3-[(2,6-dimetilfenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[3-[(2-clorofenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 2-[[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-metilsulfonilfenoxi]metil]benzonnitrile;
 5-[3-[(2,4-difluorofenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(1-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona;
 5-[3-[(2,3-diclorofenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]piridin-2-ona;
 3-[[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-metilsulfonilfenoxi]metil]benzonnitrile;
 5-(3-but-2-inoxi-5-metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[3-metilsulfonil-5-(1-feniletoksi)fenil]piridin-2-ona;
 N-[3-(2,4-difluorofenoxi)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 4-[3-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona;
 2-metil-4-(3-metilsulfonil-5-fenilmetoxifenil)isoquinolin-1-ona;
 4-[3-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[2-(2,4-difluorofenoxi)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-4-il]etanosulfonamida;
 1-metil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona;
 5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1-metilpiridin-2-ona;
 3-cloro-1-metil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona;
 5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2-ona;
 3-metoxi-1-metil-5-(2-metilsulfonil-5-propilpirimidin-4-il)piridin-2-ona;
 5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;
 N-[4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[5-butil-4-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[5-butil-4-(5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-propilpirimidin-2-il]etanosulfonamida;

- N-[5-butil-4-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)]pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[5-butil-4-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)]pirimidin-2-il]metanosulfonamida;
 5-(2-but-2-inoxi-5-etilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-(2-but-2-inoxi-5-etilsulfonilfenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;
 5-(5-etilsulfonil-2-pent-2-inoxifenil)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(3-ciclopropilprop-2-inoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-propan-2-ilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-5-fenilmetoxifenil]etanosulfonamida;
 5-[2-(2,4-difluoroanilino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluoroanilino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(4-hidroxiciclohexil)oxi-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-metil-5-metilsulfonil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 5-[2-(4-aminociclohexil)oxi-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(4-aminociclohexil)oxi-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]piridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-(2-hidroxietil)-3-metilpiridin-2-ona;
 5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-(2-hidroxietil)-3-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(metilamino)piridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1-metil-3-(metilamino)piridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida;
 5-[5-(etilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[1-metil-5-(metilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida;
 5-[2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(4,4-difluorociclohexil)oxi-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopentilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopentilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 3-cloro-1-metil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona;
 5-(2-ciclopentiloxi-5-etilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxan-4-iloxi)fenil]piridin-2-ona;
 3-fluoro-1-metil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-ilamino)fenil]piridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxolan-3-iloxi)fenil]piridin-2-ona;
 1,3-dimetil-5-[5-(metilsulfonilmetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-1-etil-3-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-etil-3-metilpiridin-2-ona;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(4-hidroxiciclohexil)oxifenil]etanosulfonamida;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(4-hidroxiciclohexil)oxifenil]etanosulfonamida;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(4-hidroxiciclohexil)oxifenil]metanosulfonamida;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(4-hidroxiciclohexil)oxifenil]metanosulfonamida;
 1,3-dimetil-5-[5-metilsulfonil-2-(oxan-4-ilamino)fenil]piridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-3-fluoro-1-metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida;
 5-[2-(ciclopropilmetilamino)-5-etilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil] etanosulfonamida;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxolan-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxolan-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxolan-3-iloxi)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(4,4-difluorociclohexil)oxi-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-4-(oxan-3-iloxi)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(4,4-difluorociclohexil)oxi-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil] etanosulfonamida;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(5-hidroxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 4-(ciclopropilmetilamino)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzenesulfonamida;
 4-(ciclopropilmetilamino)-3-(1-metil-6-oxopiridin-3-il)benzenesulfonamida;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;

- 5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1-(2H3)metil-4-metilpiridin-2-ona;
 5 - [2-(ciclopropilmetoxi)-5 -etilsulfonilfenil]-1-(2H3)metil-4-metilpiridin-2-ona;
 5-(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1,4-dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;
 5 - [2-(ciclobutilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-metilpiridin-2-ona;
 5-(5-etilsulfonil-2-metoxifenil)-3-hidroxi-1 -metilpiridin-2-ona;
 5 - [2-(ciclopropilmetilamino)-5 -metilsulfonilfenil]-1,3 -dimetilpiridin-2-ona;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[5-(dimetilamino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]fenil]etanosulfonamida;
 5 - [2-(ciclopropilmetilamino)-5 -etilsulfonilfenil]-1,3 -dimetilpiridin-2-ona;
 5 - [2-(ciclopropilmetoxi)-5 -etilsulfonilfenil] -1,4-dimetilpiridin-2-ona;
 N-[3-(5-hidroxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 5 - [2-(ciclopropilmetilamino)-5 -metilsulfonilfenil]-1 -metilpiridin-2-ona;
 3 -(dimetilamino)-5 -(2-etoxi-5-etilsulfonilfenil)-1-metilpiridin-2-ona;
 5 - [2-(2,4-difluorofenoxi)-5 -(metilsulfonilmetil)fenil] -1 -metilpiridin-2-ona;
 N-[3-(1-metil-6-oxo-5-fenilmetoxipiridin-3-il)fenil]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 5 - [2-(ciclopropilmetilamino)-5 -etilsulfonilfenil]-1 -metilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-(dimetilamino)-1-metilpiridin-2-ona;
 5 - [4-fluoro-2-metoxi-5-(metilsulfonilmetil)fenil]-1-metilpiridin-2-ona;
 5 - [2-(ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -1,3 -dimetilpiridin-2-ona;
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,4-dimetilpiridin-2-ona;
 N-[6-[3-(metanosulfonamido)fenil]-4-metil-3-oxopirazin-2-il]acetamida;
 N-[3-(1,4-dimetil-6-oxopiridazin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[3-(1,5-dimetil-6-oxopiridazin-3-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[5-[3-(metanosulfonamido)fenil]-1-metil-2-oxopiridin-3-il]propanamida;
 N-[5-[3-(metanosulfonamido)fenil]-1-metil-2-oxopiridin-3-il]acetamida;
 1-ciclobutil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona;
 N-[3-(1-ciclobutil-5-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida;
 1-benzil-5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-3-metilpiridin-2-ona;
 5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-3-metil-1-propan-2-ilpiridin-2-ona;
 N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(5-metil-6-oxo-1-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-3-metil-1-propan-2-ilpiridin-2-ona;
 N-[5-butil-4-(5-metil-6-oxo-1-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 N-[5-butil-4-(1-metil-6-oxo-5-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida;
 5-(5-butil-2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona;
 N-[5-(2,4-difluorofenoxi)-4-(1-metil-6-oxo-5-propan-2-ilpiridin-3-il)pirimidin-2-il]etanosulfonamida; o
 5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfonilpirimidin-4-il]-1-metil-3-propan-2-ilpiridin-2-ona.
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II) o de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20. El compuesto de Fórmula (II) o de la reivindicación 18 o una composición farmacéutica según la reivindicación 19 para su uso como un medicamento.
21. El compuesto de Fórmula (II) o de la reivindicación 18 o una composición farmacéutica según la reivindicación 19 para su uso como un medicamento para tratar el cáncer.