SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-160451- -00006-0000
Fecha: 2015-10-15 15:25:54 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 320

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-245450- -00000-0000
Fecha: 2015-10-15 15:25:54 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 320



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL # 2 DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. **14.160.451**

54. TITULO: **INHIBIDORES DE BROMODOMINIOS**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: **ABBVIE INC.**

DOMICILIO: **1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., 14 OCT. 2015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-160451- -00006-0000

Fecha: 2015-10-15 15:25:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 320

Espa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-245450- -00000-0000

Fecha: 2015-10-15 15:25:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 320

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

[ ] **Conversión** [X] **División** [ ] **Fusión**

[X] Patente de Invención

[ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Registro de Diseño Industrial

[ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural [ ] Persona Jurídica [X]

ABBVIE INC.
Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución		Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		**1 North Waukegan Road**	**North Chicago, IL 60064**
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico

[ ] Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO — Apellidos y Nombre
39.779.654 de Bogotá — Documento de Identificación
70.819 de C.S.J. — T.P. No.

Dirección del representante			Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09			**Bogotá**
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co		**7 550158**	**7 560770**

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. **Datos del trámite**

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente	Expediente **14.160.451**	Expediente
De:	No. de Divisional **DOS (2)**	De:
A:		A:

5. **Comprobante de Pago No.** 15- 111785 y 15- 111718 **Fecha** **Octubre 13 de 2015**

6. **Anexos**

- [X] Comprobantes de pago de las tasas
- [X] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [ ] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [X] Texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

7. **Firma**

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Firma

39.779.654 de Bogotá **C.C.**

70.819 C.S.J. **T.P.**

P4225 - SOLICITUD DIVISIONAL # 2 DE LA P3514

14 OCT. 2015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 111715

Bogotá D.C., Octubre 13 de 2015 - 15:43:12

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	708600830	13/10/2015	3.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-245450- -00000-0000
Fecha: 2015-10-15 15:25:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 320

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-160451- -00006-0000
Fecha: 2015-10-15 15:25:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 320

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 111718

Bogotá D.C., Octubre 13 de 2015 - 15:43:12

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	708600830	13/10/2015	3.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
9	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	288.000.00
				$288.000.00

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-245450- -00000-0000

Fecha: 2015-10-15 15:25:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 320

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-160451- -00006-0000

Fecha: 2015-10-15 15:25:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 320

COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, EE. UU.

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia

para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Para la obtención de registros sanitarios;
c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy Enero 8 de 2013

en North Chicago, Illinois

por AbbVie Inc.
Perry C. Siatis – Secretaria Asistente
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA **CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS** a attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotà- Colombia, to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) For the obtainment of Sanitary registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 8th day of Jan. 2013

in in North Chicago Illinois

by Perry C. Siatis, Assistant Secretary

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required) for AbbVie Inc.

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09 P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

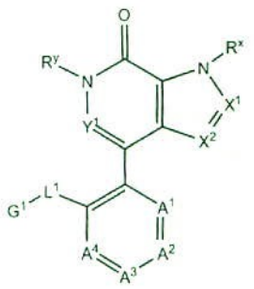
INHIBIDORES DE BROMODOMINIOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los bromodominios se refieren a plegamientos estructurales proteicos conservados que se unen a residuos de lisina N-acetilados que se hallan en algunas proteínas. La familia de proteínas BET que contienen bromodominios está compuesta por cuatro miembros (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDt). Cada miembro de la familia BET emplea dos bromodominios para reconocer residuos de lisina N-acetilados que se hallan principalmente, pero no exclusivamente, en las colas amino-terminales de las proteínas histonas. Estas interacciones modulan la expresión génica mediante el reclutamiento de factores de transcripción a localizaciones genómicas específicas dentro de la cromatina. Por ejemplo, la BRD4 unida a histona recluta el factor de transcripción P-TEFb a los promotores, lo que resulta en la expresión de un subgrupo de genes involucrados en la progresión del ciclo celular (Yang y col., Mol. Cell. Biol. 28: 967-976 (2008)). Las BRD2 y BRD3 también funcionan como reguladores de la transcripción para genes que promueven el crecimiento (LeRoy y col., Mol. Cell 30: 51-60 (2008)). Recientemente, se estableció la importancia de los miembros de la familia BET para el mantenimiento de varios tipos de cáncer (Zuber y col., Nature 478: 524-528 (2011); Mertz y col.; Proc. Nat'l. Acad. Sci. 108: 16669-16674 (2011); Delmore y col., Cell 146: 1-14, (2011); Dawson y col., Nature 478: 529-533 (2011)). Los miembros de la familia BET también se han relacionado con el mantenimiento de respuestas inflamatorias agudas a través de la vía de NF-KB canónico (Huang y col., Mol. Cell. Biol. 29: 1375-1387 (2009)) lo que resulta en el aumento de expresión de genes asociados con la producción de citoquinas (Nicodeme y col., Nature 468: 1119-1123, (2010)). Además, la función de los bromodominios se ha relacionado con la enfermedad renal (Zhang, y col., J. Biol. Chem. 287: 28840-28851 (2012)). La función de BRD2 también se ha conectado con una predisposición para la dislipemia o la regulación alterada de la adipogénesis, perfiles inflamatorios elevados y susceptibilidad aumentada a enfermedades autoinmunes (Denis, Discovery Medicine 10: 489-499 (2010)). El virus de inmunodeficiencia humana utiliza BRD4 para iniciar la transcripción del ARN viral a partir del ADN viral integrado establemente (Jang y col., Mol. Cell, 19: 523-534 (2005)). También se ha demostrado que los inhibidores de bromodominios de BET reactivan la transcripción del VIH en modelos de infección de células T latentes e infección de monocitos latentes (Banerjee, y col., J. Leukocyte Biol. doi:10,1189/jlb,0312165). La BRDt tiene un rol importante en la espermatogénesis (Matzuk, y col., Cell 150: 673-684 (2012)). Por consiguiente, persiste la necesidad de desarrollar nuevas drogas para tratar enfermedades e indicaciones que involucran a la función de los bromodominios, incluida la función de los bromodominios de BET.

RESUMEN

En un aspecto la presente invención provee compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



(I)

donde

R^x es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^y es C_1-C_3 alquilo, -(C_2-C_3 alquilenil)-OH, o C_1-C_3 haloalquilo;

X^1 es N o CR^{x1} donde

R^{x1} es hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^{ax1}, SR^{ax1}, $S(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{ax1}$, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, y G^{x1};

R^{ax1}, R^{bx1}, y R^{cx1}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^a, o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^a;

R^{dx1}, en cada caso, son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^a, o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^a;

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

R^{x2} es hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{dx2}$, -C(O)H, $S(O)_2R^{dx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, G^{x2}, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^{ax2}, SR^{ax2}, $S(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{ax2}$, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, y G^{x2};

R^{ax2}, R^{bx2}, y R^{cx2}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^b, o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^b;

R^{dx2}, en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^b, o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^b;

Y^1 es N o CR^u; donde R^u es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, o C_1-C_6 haloalquilo;

A^1 es N o CR^1, A^2 es N o CR^2, A^3 es N o CR^3; y A^4 es N o CR^4; con la condición de que cero, uno, dos o tres de A^1, A^2, A^3, y A^4 son N;

R^1, R^3, y R^4 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, CN, o NO_2;

R^2 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, -CN, NO_2, G^{2a}, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2d}$, $-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$, $-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alquilenil)-G^{2a}, –(C_1-C_6 alquilenil)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, y –($C_1$-$C_6$ alquilenil)-CN;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2e}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^{2b}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b};

R^{2d}, en cada caso, es en forma independiente C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^{2b}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b};

R^{z1} y R^{z2}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo;

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

L^1 se encuentra ausente, o es CH_2, C(O), C(H)(OH), $(CH_2)_mO$, $(CH_2)_mS(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o $(CH_2)_mN(R^z)$ donde R^z es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 haloalquilo, (C_2-C_3 alquilenil)-OH, o ciclopropilo no sustituido;

m es 0 o 1;

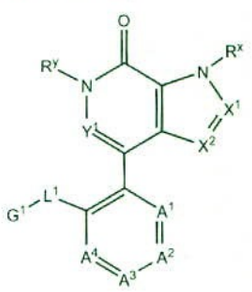
G^1 es C_1-C_6 alquilo, alcoxialquilo, G^{1a} o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^{1a}; donde cada G^{1a} es en forma independiente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalquenilo, y cada G^{1a} no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, 3, 4, o 5 de R^w;

R^v y R^w, en cada caso, son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, -CN, oxo, -OR^h, -$OC(O)R^i$, -$OC(O)NR^jR^k$, -SR^h, -$S(O)_2R^h$, -$S(O)_2NR^jR^k$, -$C(O)R^h$, -C(O)-heterociclo monocíclico, -C(O)-heteroarilo monocíclico,-$C(O)OR^h$, -$C(O)NR^jR^k$, -NR^jR^k, -$N(R^h)C(O)R^i$, -$N(R^h)S(O)_2R^i$, -$N(R^h)C(O)O(R^i)$, -$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alquilenil)-OR^h, –(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)R^i$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^h$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)R^h$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^h$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alquilenil)-NR^jR^k, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)C(O)R^i$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)S(O)_2R^i$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, o –(C_1-C_6 alquilenil)-CN;

R^h, R^j, R^k, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo; y

R^i, en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

En un aspecto la presente invención provee compuestos de fórmula (I) sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



(I)

donde

R^x es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^y es C_1-C_3 alquilo, -(C_2-C_3 alquilenil)-OH, o C_1-C_3 haloalquilo;

X^1 es N o CR^{x1} donde

R^{x1} es hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^{ax1}, SR^{ax1}, $S(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{ax1}$, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, y G^{x1};

R^{ax1}, R^{bx1}, y R^{cx1}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^a, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^a;

R^{dx1}, en cada caso, son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^a, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^a;

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

R^{x2} es hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, G^{x2}, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^{ax2}, SR^{ax2}, $S(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{ax2}$, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, y G^{x2};

R^{ax2}, R^{bx2}, y R^{cx2}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^b, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^b;

R^{dx2}, en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^b, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^b;

Y^1 es N o CR^u; donde R^u es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, o C_1-C_6 haloalquilo;

A^1 es N o CR^1, A^2 es N o CR^2, A^3 es N o CR^3; y A^4 es N o CR^4; con la condición de que cero, uno, dos o tres de A^1, A^2, A^3, y A^4 son N;

R^1, R^3, y R^4 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, CN, o NO_2;

R^2 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, -CN, NO_2, G^{2a}, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2d}$, $-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$, $-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^{2a}, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-OR^{2a}, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$OC(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6

alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, y –($C_1$-$C_6$ alquilenil)-CN;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2e}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^{2b}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $–OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b};

R^{2d}, en cada caso, es en forma independiente C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^{2b}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b};

R^{z1} y R^{z2}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo;

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

L^1 se encuentra ausente, o es CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, $(CH_2)_mS(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o $(CH_2)_mN(R^z)$ donde R^z es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 haloalquilo, (C_2-C_3 alquilenil)-OH, o ciclopropilo no sustituido;

m es 0 o 1;

G^1 es G^{1a} o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^{1a}; donde cada G^{1a} es en forma independiente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalquenilo, y cada G^{1a} no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, 3, 4, o 5 de R^w;

R^v y R^w, en cada caso, son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, -CN, oxo, $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)NR^jR^k$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^jR^k$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)NR^jR^k$, $-NR^jR^k$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alquilenil)-OR^h, –(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)R^i$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^h$, –(C_1-C_6

alquilenil)-$S(O)_2NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)R^h$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^h$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alquilenil)-NR^jR^k, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)C(O)R^i$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)S(O)_2R^i$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, o –(C_1-C_6 alquilenil)-CN;

R^h, R^j, R^k, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo; y

R^i, en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

En otro aspecto, la presente invención provee métodos para tratar o prevenir trastornos que mejoran mediante la inhibición de BET. Dichos métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Algunos de los métodos están dirigidos a tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o cáncer o SIDA.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con métodos para tratar cáncer en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difusa, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), formas malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, formas malignas linfoides originarias de células T o células B, leucemia, linfoma,

carcinoma de médula, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielogenosa, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. En ciertas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un agente anti cáncer. En formas de realización particulares, los agentes terapéuticos adicionales se eligen del grupo que consiste en citarabina, bortezomib, y 5-azacitidina.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con métodos para tratar una enfermedad o condición en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite, en donde dicha enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Addison, gota aguda, espondilitis anquilosante, asma, ateroesclerosis, enfermedad de Behcet, enfermedades con ampollas en la piel, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad de Crohn, dermatitis, eczema, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, hepatitis, hipofisitis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Kawasaki, nefritis por lupus, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, nefritis, rechazo a trasplante de órgano, osteoartritis, pancreatitis, pericarditis, Poliarteritis nodosa, pneumonitis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoidea, escleritis, colangitis esclerosante, sepsis, lupus eritematoso sistémico, Arteritis de Takayasu, choque tóxico, tiroiditis, diabetes de tipo I, colitis ulcerativa, uveítis, vitiligo, vasculitis, y granulomatosis de Wegener. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con métodos para tratar una enfermedad o condición renal crónica en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite, en donde dicha enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en: nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía asociada a HIV, glomerulonefritis, nefritis por lupus, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis segmental focal, glomerulonefritis membranosa, enfermedad con cambio mínimo, enfermedad poliquística de riñón y nefritis intersticial tubular. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con métodos para tratar un daño o enfermedad o condición renal crónica en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite, en donde dicha daño o enfermedad o condición renal crónica se selecciona del grupo que consiste en: inducida por isquemia-reperfusión, inducida por cirugía cardiaca y mayor, inducida por intervención coronaria percutánea, inducida por agente de radio contraste, inducida por sepsis, inducida por neumonía, e inducida por toxicidad por drogas. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con métodos para tratar SIDA en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con métodos para tratar obesidad, dislipemia, hipercolesterolemia, enfermedad de Alzheimer, síndrome metabólico, esteatosis hepática, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética o neuropatía diabética en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

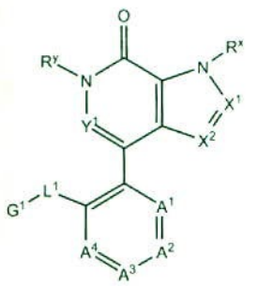
En otro aspecto, la presente invención se relaciona con métodos para prevenir la concepción mediante la inhibición de la espermatogénesis en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

Un aspecto adicional de la invención provee el uso de un compuesto de Fórmula (I), solo o en combinación con un segundo agente farmacéutico activo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir las condiciones y trastornos que se divulgan en la presente, con o sin un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, sola o en combinación con un segundo agente farmacéutico activo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente se describen compuestos de Fórmula (I)



(I)

en donde A^1, A^2, A^3, A^4, X^1, X^2, Y^1, L^1, G^1, R^x, y R^y se definen previamente en el Resumen de le Invención y más adelante en la Descripción Detallada. Además, se divulgan asimismo composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para el tratamiento de condiciones y trastornos usando dichos compuestos y composiciones.

Los compuestos que se divulgan en la presente pueden contener una o más variable(s) que existen más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas de la presente. La definición de una variable cada vez que aparece es independiente de su definición en otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes solamente son posibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar de una mezcla de reacción.

a). Definiciones

Se hace notar que, tal como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen a los referentes en

plural a no ser que el contexto dicte claramente de cosa. Por consiguiente, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye a un compuesto individual como así también a uno o más compuestos iguales o diferentes, la referencia a "opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo farmacéuticamente aceptable individual opcional como así también a uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y similares.

Como se los usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen el significado que se indica.

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

El término "alquenileno" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono y contiene al menos un enlace doble carbono carbono. Los ejemplos representativos de alquenileno incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, -CH=CH- y -CH_2CH=CH-.

El término "alquilo" como se lo utiliza en la presente, significa un radical de cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada. En algunas instancias, la cantidad de átomos de carbono en una porción alquilo se indica con el prefijo "C_x-C_y", donde x es la mínima e y es la máxima cantidad de átomos de carbono en el sustituyente. De este modo, por ejemplo, "C_1-C_6 alquilo" hace referencia a un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono y "C_1-C_3 alquilo" hace referencia a un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 1-etilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, y *n*-decilo.

El término "alquileno" o "alquilenilo" significa un radical divalente derivado de una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono (C_1-C_6 alquilenilo) o de 1 a 4 átomos de carbono o de 2 a 3 átomos de carbono (C_2-C_3 alquilenilo). Los ejemplos de alquileno y alquilenilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-,

$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

El término "alquinilo" como se lo utiliza en la presente, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal o ramificada radical que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 átomos de halógeno. El término "C_2-C_6 alquinilo" significa un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "arilo" como se lo utiliza en la presente, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclicoes naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo fusionado a un cicloalquenilo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. Los arilos bicíclicos se unen a la porción molecular principal a través de cualquier átomo de carbono contenido en los sistemas de anillos bicíclicos y pueden no estar sustituidos o estar sustituidos.

El término "cicloalquilo" como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un radical que es un alquilo cíclico monocíclico, un cicloalquilo bicíclico, o un espirocicloalquilo. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillos carbocíclico que contiene entre tres y ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo monocíclico y bicíclico pueden contener uno o dos puentes alquileno, donde cada uno consiste en uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono de longitud, y cada puente une dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos no limitantes de sistemas de anillos bicíclicos incluyen biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano (adamantano). Un espirocicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico donde dos sustituyentes sobre el mismo átomo de carbono del anillo cicloalquilo monocíclico junto con dicho átomo de carbono forman un segundo anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo monocíclicos, bicíclicos, y espiro pueden no estar sustituidos o estar sustituidos, y se unen a la porción molecular principal a través de cualquier átomo sustituible contenido en el sistema de anillos.

El término "cicloalquenilo" como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un radical anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico. El cicloalquenilo monocíclico tiene

cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillos de cuatro miembros tienen un enlace doble, los sistemas de anillos de cinco o seis miembros tienen uno o dos enlaces dobles, y los sistemas de anillos de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres enlaces dobles. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclico incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. El cicloalquenilo bicíclico es un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquenilo monocíclico. El anillo cicloalquenilo monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes alquileno, donde cada uno consiste en uno, dos o tres átomos de carbono, y cada uno conecta dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo bicíclicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo, y 1,6-dihidro-pentaleno. Los cicloalquenilos monocíclicos y bicíclicos pueden unirse a la porción molecular principal a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas de anillos, y pueden no estar sustituidos o estar sustituidos.

El término "halo" o "halógeno" como se lo utiliza en la presente, significa Cl, Br, I, y F.

El término "haloalquilo" como se lo utiliza en la presente, significa un grupo alquilo, como se define aquí, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. El término "C_1-C_6 haloalquilo" significa un grupo C_1-C_6 alquilo, como se define aquí, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. El término "C_1-C_3 haloalquilo" significa un grupo C_1-C_3 alquilo, como se define aquí, en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo, y trifluoropropilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se lo utiliza en la presente, significa un radical de un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, y un heterociclo espiro. Un heterociclo monocíclico es un anillo carbocíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que también contiene al menos un heteroátomo seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en O, N, y S. Un anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un enlace doble, y un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, y S. Cuando dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S están presentes en un anillo heterocíclico, luego los dos átomos de O o un átomo de O y

un átomo de S no están unidos directamente entre sí. Un anillo de cinco miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de cinco miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S, y 2 N; 1 O y 1 N; o 1 O y 2 N. Los ejemplos de grupos heterocíclicos de 5 miembros incluyen tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, y 3-pirrolinilo. Un anillo de seis miembros contiene cero, uno, o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de seis miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O, y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 Q y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos de grupos heterocíclicos de 6 miembros incluyen tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidina, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiranilo, 1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, y tritianilo. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo, y tritianilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, benzopiranilo, benzotiopiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, 2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, hexahidropirano[3,4-b][1,4]oxazin-1(5H)-ilo. El heterociclo monocíclico y el heterociclo bicíclico pueden contener uno o dos puentes alquileno o un puente alquenileno, o una mezcla de los mismos, donde cada uno consiste en no más que cuatro átomos de carbono y cada uno conecta dos átomos de carbono no adyacentes del

sistema de anillos. Los ejemplos de dicho heterociclo en puente incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, azabiciclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo), 8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2*H*-2,5-metanociclopenta[*b*]furan, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furan, aza-admantano (1-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano), y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano). Un heterociclo espiro es un heterociclo monocíclico donde dos sustituyentes sobre el mismo átomo de carbono del anillo heterociclo monocíclico junto con dicho átomo de carbono forman un segundo sistema de anillos seleccionado entre un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquilo bicíclico, un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico. Los ejemplos de heterociclo espiro incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, 6-azaespiro[2,5]oct-6-ilo, 1'H, 4H-espiro[1,3-benzodioxin-2,4'-piperidin]-1'-ilo, 1'H, 3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-ilo, y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y espiro pueden no estar sustituidos o estar sustituidos. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y espiro se conectan a la porción molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en los sistemas de anillos. Los heteroátomos nitrógeno y azufre en los anillos heterociclo opcionalmente pueden estar oxidados (por ejemplo 1,1-dioxidotetrahidrotienilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo)) y los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados.

El término "heteroarilo" como se lo utiliza en la presente, significa un heteroarilo monocíclico y un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos enlaces dobles. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de seis miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquenilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, ftalazinilo, 2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-ilo, 6,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-ilo, 6,7-

dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, 2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclico y bicíclico pueden estar sustituidos o no estar sustituidos y se conectan a la porción molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los sistemas de anillos. El átomo de nitrógeno en los anillos heteroarilo opcionalmente puede estar oxidado y opcionalmente puede estar cuaternizado.

El término "heteroátomo" como se lo utiliza en la presente, significa nitrógeno, oxígeno, y azufre.

El término "oxo" como se lo utiliza en la presente, significa un grupo =O.

Si se describe que una unidad está "sustituida", hay un radical no-hidrogeno en lugar de un radical hidrógeno de cualquier átomo sustituible de la unidad. De este modo, por ejemplo, una unidad heterociclo sustituida es una unidad heterociclo en donde al menos hay un radical no hidrógeno en lugar de un radical hidrógeno en el heterociclo. Se debe entender que si hay más de una sustitución en una unidad, cada radical no hidrógeno puede ser idéntica o diferente (salvo indicación en contrario).

Si se describe que una unidad está "opcionalmente sustituida," la unidad puede no estar (1) sustituida o (2) sustituida. Si se describe que una unidad está opcionalmente sustituida con hasta una cantidad específica de radicales no hidrógeno, dicha unidad puede estar o bien (1) no sustituida; o (2) sustituida por hasta dicha cantidad específica de radicales no hidrógeno o por hasta la cantidad máxima de de posiciones sustituibles en la unidad, lo que sea menor. De este modo, por ejemplo, si se describe que una unidad es un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales no hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituida por hasta sólo la cantidad de radicales no hidrógeno igual a las posiciones sustituibles del heteroarilo. Por ejemplo, tetrazolilo (que tiene sólo una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical no hidrógeno. Para mayor ilustración, si se indica que un nitrógeno del amino está opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, entonces un un nitrógeno del amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, donde un nitrógeno del amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta sólo 1 radical no nitrógeno.

Los términos "tratar", "tratando", y "tratamiento" se refieren a un método de aliviar o eliminar una enfermedad o sus síntomas .

Los términos "prevenir", "previniendo", y "prevención" se refieren a un método de impedir el desarrollo de una enfermedad y/o sus síntomas o de proteger a un sujeto de la

adquisición de una enfermedad. Como se lo utiliza en la presente, "prevenir", "previniendo" y "prevención" también incluyen retrasar el adveniemiento de una enfermedad y/o sus síntomas y reducir el riesgo de adquirirla de un sujeto.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, suficiente para prevenir el desarrollo o para aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas de la condición o trastorno bajo tratamiento cuando se lo administra solo o conjuntamente con otro agente farmacéutico o tratamiento en un sujeto determinado o en una población de sujetos determinada. Por ejemplo en un ser humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva se puede determinar en forma experimental en un laboratorio o en un entorno clínico, o puede ser la cantidad requerida por los lineamientos de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos o por una entidad equivalente en otro país, para la enfermedad y sujeto bajo tratamiento. .

El término "sujeto" según acá se lo utiliza, se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no taxativamente, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gtos, conejos, ratas, ratones y similares. En formas de realización preferidas, el sujeto es un ser humano.

b. Compuestos

Los compuestos de la invención tienen la fórmula general (I) que se describe precedentemente.

Los valores particulares de los grupos variables en los compuestos de fórmula (I) son los siguientes. Tales valores pueden usarse cuando se apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o formas de realización que se definen en la presente precedentemente o más adelante.

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

R^y, en los compuestos de fórmula (I), es como se revela en el Resumen. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^y es C_1-C_3 alquilo (por ejemplo metilo, etilo). En algunas formas de realización, R^y es metilo.

X^1 es como se revela en el Resumen. Por ejemplo, en algunas formas de realización, X^1 es N. En algunas formas de realización, X^1 es CR^{x1}. R^{x1} es como se define en el Resumen o las formas de realización de la presente. En algunas formas de realización, R^{x1} es hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{dx1}$, G^{x1}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^{ax1}, $NR^{bx1}R^{cx1}$, y G^{x1}. En algunas formas de

realización, R^{x1} es hidrógeno, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con OR^{ax1}. En algunas formas de realización, R^{x1} es hidrógeno, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, fenilo opcionalmente sustituido, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con OR^{ax1}. En algunas formas de realización, R^{x1} es hidrógeno, $-C(O)OR^{ax1}$, o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$. En algunas formas de realización, R^{x1} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, R^{x1} es $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, o C_1-C_6 alquilo sustituido con OR^{ax1}. En algunas formas de realización, R^{x1} es hidrógeno o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$. En algunas formas de realización, R^{x1} es hidrógeno. R^{ax1}, R^{bx1}, R^{cx1}, R^{dx1}, y G^{x1}, son como se revela en el Resumen. Por ejemplo, R^{ax1} y R^{bx1}, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo), o C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo). En algunas formas de realización, R^{ax1} y R^{bx1}, son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo). En algunas formas de realización, R^{ax1} y R^{bx1}, son en forma independiente entre sí hidrógeno, metilo, o etilo. R^{cx1}, por ejemplo, es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo), o C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo, 2,2,2 trifluoroetilo), donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con G^{x1}. En algunas formas de realización, R^{cx1}, por ejemplo, es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo). En algunas formas de realización, R^{cx1}, por ejemplo, es G^{x1} o C_1-C_6 alquilo sustituido con G^{x1}; donde G^{x1} es tiazolilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 haloalquilo.

X^2 es como se revela en el Resumen. Por ejemplo, en algunas formas de realización, X^2 es N. En algunas formas de realización, X^2 es CR^{x2}. R^{x2} es como se define en el Resumen o las formas de realización de la presente. En algunas formas de realización, X^2 es C(O)H o C_1-C_6 alquilo sustituido con un G^{x2}. En algunas formas de realización, X^2 es C(O)H o C_1-C_3 alquilo sustituido con un G^{x2} donde G^{x2} es piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 C_1-C_3 alquilo. En algunas formas de realización, R^{x2} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo). En algunas formas de realización, R^{x2} es hidrógeno.

Y^1 es N o CR^u. Por ejemplo, en algunas formas de realización, Y^1 es N. En algunas formas de realización, Y^1 es CR^u. R^u es como se define en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^u es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo). En algunas formas de realización, R^u es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo (por ejemplo metilo). En algunas formas de realización, R^u es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^u es hidrógeno.

A^1, A^2, A^3, y A^4 son como se definen en el Resumen. En algunas formas de realización, A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es CR^4; o uno de A^1, A^2, A^3, y A^4 es N. En algunas formas de realización, A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es CR^4. En algunas formas de realización, uno de A^1, A^2, A^3, y A^4 es N. En las formas de realización donde uno de A^1, A^2, A^3, y A^4 es N, un ejemplo de un grupo de compuestos incluye, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es N. En algunas formas de realización, dos de A^1, A^2, A^3, y A^4 son N, por ejemplo, A^1 es N, A^2 es CR^2, A^3 es N, y A^4 es CR^4; o por ejemplo, A^1 es N, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es N. En algunas formas de realización, tres de A^1, A^2, A^3, y A^4 son N, por ejemplo, A^1 es N, A^2 es CR^2, A^3 es N, y A^4 es N.

R^1, R^3, y R^4, son como se definen en el Resumen. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^1, R^3, y R^4, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo, etilo), halógeno (por ejemplo Br, F, o Cl), o CN. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^1, R^3, y R^4, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo, etilo), o C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo). En algunas formas de realización, R^1, R^3, y R^4, son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^1, R^3, y R^4 son hidrógeno.

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

alquilenil)-C(O)R^{2d}, -(C_1-C_6 alquilenil)-C(O)$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(C_1-C_6 alquilenil)-N(R^{2e})$S(O)_2R^{2d}$, o –(C_1-C_6 alquilenil)-N(R^{2e})$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. En algunas formas de realización, R^2, por ejemplo, es -$S(O)_2R^{2d}$, -$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -N(R^{2e})$S(O)_2R^{2d}$, o -N(R^{2e})$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. En cierta forma de realización, R^2, por ejemplo, es -$S(O)_2R^{2d}$, -$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -N(R^{2e})$S(O)_2R^{2d}$, o -(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$. En cierta forma de realización, R^2, por ejemplo, es -(C_1-C_3 alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$ donde R^{2d} es C_1-C_3 alquilo. En cierta forma de realización, R^2, por ejemplo, es -(CH_2)-$S(O)_2R^{2d}$ donde R^{2d} es metilo o etilo.

G^{2a}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, y R^{2e} son como se revela en el Resumen y las formas de realización de la presente más adelante.

En las formas de realización donde R^2 es G^{2a}, G^{2a} es como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, G^{2a} es un heterociclo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{2a} es un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{2a} es 1,2-dioxido-1,2-tiazolidin-2-ilo o tetrahidropiridinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{2a} es 1,2-dioxido-1,2-tiazolidin-2-ilo opcionalmente sustituido. En cierta forma de realización, G^{2a} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{2a} es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{2a} es piridinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{2a} no está sustituido.

En las formas de realización donde R^2 es –(C_1-C_6 alquilenil)-G^{2a}, G^{2a} es como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, G^{2a} es un heterociclo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{2a} es un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{2a} es 1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-ilo, pirrolidinilo, morfolinilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{2a} no está sustituido. En algunas formas de realización, G^{2a} es fenilo opcionalmente sustituido.

Cuando el grupo G^{2a} está sustituido opcionalmente, está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, o 5 R^v. R^v es como se describe en el Resumen y en la presente, por ejemplo, R^v es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo), halógeno (por ejemplo F, Cl), C_1-C_6 haloalquilo, -CN, -NR^iR^k, o -C(O)OR^h; o por ejemplo, R^v es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo), halógeno (por ejemplo F, Cl), o C_1-C_6 haloalquilo.

En las formas de realización donde R^2 es -$S(O)_2R^{2d}$, R^{2d} es como se revela en el

Resumen y las formas de realización presentes. En algunas formas de realización, R^{2d} es C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo CF_3), G^{2b}, C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo), o C_1-C_6 alquilo sustituido con un grupo G^{2b}; donde G^{2b} es fenilo, cicloalquilo monocíclico, o heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas de dichas formas de realización, el grupo G^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^v donde R^v es como se describe en el Resumen y en la presente, por ejemplo, cada R^v es en forma independiente C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo), halógeno (por ejemplo F, Cl), C_1-C_6 haloalquilo, $-OR^h$, -CN, o $-NR^iR^k$. En algunas formas de realización, R^{2d} es C_1-C_6 haloalquilo o C_1-C_6 alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, R^{2d} es metilo o etilo.

En las formas de realización donde R^2 es $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b} y R^{2c} son como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2b} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo), y R^{2c} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo), o C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo). En algunas formas de realización, R^{2b} es hidrógeno, y R^{2c} es fenilo opcionalmente sustituido, o R^{2c} es $-C_1$-C_3 alquilo sustituido con un grupo G^{2b} donde G^{2b} está opcionalmente sustituido piridinilo.

En las formas de realización donde R^2 es $-C(O)R^{2d}$, R^{2d} es como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2d} es G^{2b} donde G^{2b} es como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, G^{2b} es un heterociclo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{2b} es un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{2b} es 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidin-1-ilo, o morfolin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. Cada G^{2b} está opcionalmente sustituido como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, cada G^{2b} no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 R^v. R^v es como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, cada R^v es en forma independiente C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo), oxo, $N(H)C(O)O(C_1$-C_6 alquilo), $-CH_2$-$C(O)NR^iR^k$, -C(O)-heterociclo monocíclico, o –C(O)-heteroarilo monocíclico. En algunas formas de realización, cada R^v es en forma independiente C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo), oxo, o $N(H)C(O)O(C_1$-C_6 alquilo).

En las formas de realización donde R^2 es $-C(O)OR^{2a}$, R^{2a} es como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2a} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo).

En las formas de realización donde R^2 es $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b} y R^{2c} son como se

revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2b} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo), y R^{2c} es hidrógeno, G^{2b}, C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo 2,2-difluoroetilo), C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo, etilo) donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b}. R^{z1}, R^{z2}, y G^{2b} son como se definen en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, G^{2b} es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{2b} es un cicloalquilo, un heteroarilo, o un heterociclo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{2b} es un cicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{2b} es piridinilo, pirimidinilo, indazolilo, indolilo, ciclopentilo, tiazolilo, 1,1-dioxidotetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, piperidinilo, o pirrolidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. Cada G^{2b} está opcionalmente sustituido como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, cada G^{2b} no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, o 3 R^v. R^v es como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, cada R^v es en forma independiente C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo), C_1-C_6 haloalquilo, $-OR^h$, $-C(O)OR^h$, $-S(O)_2R^h$, halógeno, o oxo. En algunas formas de realización, cada R^v es en forma independiente C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo) o oxo.

En las formas de realización donde R^2 es $-NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b} y R^{2c} son como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2b} y R^{2c} son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo).

En las formas de realización donde R^2 es $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, R^{2d} y R^{2e} son como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2e} hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo), y R^{2d} es C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo, tert-butilo) o C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo 2,2,2-trifluoroetilo).

En las formas de realización donde R^2 es $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, R^{2d} y R^{2e} son como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2e} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo), y R^{2d} es C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo) o C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-dfluoroetilo). En algunas formas de realización, R^{2e} es hidrógeno y R^{2d} es C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo). En algunas formas de realización, R^{2e} es C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo

sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{z1}$, $-NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b}, y R^{2d} es C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo). En algunas formas de realización, R^{2e} es C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo 3,3,3-trifluoropropilo), o C_1-C_3 alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{z1}$, $-NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b}, y R^{2d} es C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo), donde G^{2b} es cicloalquilo monocíclico (por ejemplo ciclopropilo), heterociclo monocíclico (por ejemplo pirrolidinilo o tetrahidrofuranilo), o heteroarilo monocíclico (por ejemplo piridinilo), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

En las formas de realización donde R^2 es $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2e} son como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2e} son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo).

En las formas de realización donde R^2 es $-(C_1$-C_6 alquilenil)-OR^{2a}, R^{2a} es como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes. En algunas formas de realización R^{2a} es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^2 es $-CH_2$-OH o $-CH_2CH_2$-OH.

En las formas de realización donde R^2 es $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^{2a}$, R^{2a} es como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, R^{2a} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo).

En las formas de realización donde R^2 es $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b} y R^{2c} son como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2b} y R^{2c} son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo).

En las formas de realización donde R^2 es $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, R^{2d} y R^{2e} son como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2e} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo metilo, etilo), y R^{2d} es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo) opcionalmente sustituido con $C(O)OR^{z1}$.

En las formas de realización donde R^2 es $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$, R^{2d} es como se revela en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{2d} es fenilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, R^{2d} no es C_1-C_3 alquilo sustituido. En algunas formas de realización, R^{2d} es metilo o etilo. En algunas formas de realización, R^{2d} es fenilo opcionalmente sustituido.

L^1 es como se establece en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización, L^1 se encuentra ausente, o es CH_2, C(H)(OH),

C(O), $(CH_2)_mO$, o $(CH_2)_mN(R^z)$. Por ejemplo, en algunas formas de realización, L^1 es CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, o $(CH_2)_mN(R^z)$. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$ o $(CH_2)_mN(R^z)$. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$.

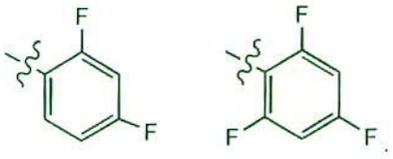
La variable, m, es 0 o 1. En algunas formas de realización, m es 0. En algunas formas de realización, m es 1.

R^z, es como se establece en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, R^z es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo. En algunas formas de realización, R^z es hidrógeno.

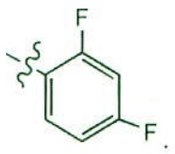
G^1 es como se establece en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, G^1 es G^{1a}. En algunas formas de realización, G^1 es –(C_1-C_6 alquilenil)-G^{1a}. En algunas formas de realización, G^1 es C_1-C_6 alquilo o alcoxialquilo. En algunas formas de realización, G^1 es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isobutilo, o 2,2-dimetilpropilo). En algunas formas de realización, G^1 es alcoxialquilo.

G^{1a} es como se define en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, en algunas formas de realización G^{1a} es arilo, heterociclo, o cicloalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización G^{1a} es arilo, heterociclo, heteroarilo, o cicloalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización G^{1a} es heterociclo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización G^{1a} es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido.

En las formas de realización donde G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido, G^{1a}, por ejemplo, es fenilo, naftilo, o indanilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{1a}, por ejemplo, es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a}, por ejemplo, es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógeno (por ejemplo F). En algunas formas de realización, G^{1a} es



En algunas formas de realización, G^{1a} es fenilo no sustituido o



En las formas de realización donde G^{1a} es heterociclo opcionalmente sustituido, los ejemplos de heterociclo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, oxetanilo, tetrahidrofuranilo (por ejemplo tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo), pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, y tetrahidropiranilo (por ejemplo tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo), cada uno de los cuales (incluyendo los anillos de ejemplo) está sustituido opcionalmente.

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

En las formas de realización donde G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido), los ejemplos de cicloalquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, y adamantilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a} es cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a} es un cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo (por ejemplo metilo), O(C_1-C_3 alquilo), y halógeno. En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y O(CH_3). En algunas formas de realización, G^{1a} es 4,4-difluorociclohexilo. En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclopropilo no sustituido.

Los sustituyentes opcionales de G^{1a} son como se establece en el Resumen y las formas de realización presentes. Por ejemplo, cada G^{1a} no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, 3, 4, o 5 R^w. En algunas formas de realización, R^w es, por ejemplo, C_1-C_6 alquilo -CN, halógeno (por ejemplo F, Cl), oxo, C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo), $-OR^h$, NR^iR^k, $-S(O)_2R^h$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)NR^iR^k$, -(C_1-C_3 alquilenil)-OR^h, o -(C_1-C_3 alquilenil)$C(O)NR^iR^k$. En algunas formas de realización, R^w es, por ejemplo, C_1-C_6 alquilo, -CN, halógeno (por ejemplo F, Cl), o C_1-C_6 haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo). En algunas formas de realización, R^w es halógeno, $-OR^h$, o C_1-C_6 alquilo. En algunas formas de realización, R^w es halógeno. En algunas formas de

realización, R^w es F.

Se debe apreciar que se contemplan los compuestos de fórmula (I) con combinaciones de las formas de realización precedentes, incluyendo formas de realización particulares, más particulares y preferidas. Todas las formas de realización de los compuestos de fórmula (I) formados por combinación de las formas de realización de los sustituyentes que se han descrito se encuentran dentro del alcance de la invención del Solicitante, y a continuación se proveen algunas formas de realización ilustrativas de los compuestos de fórmula (I).

De manera acorde, un aspecto de la invención hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I) donde L^1 es $(CH_2)_mO$ y G^1 es G^{1a} y G^{1a} es como se revela en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; y X^2 es CR^{x2}.

Aun otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, y R^y es metilo.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, y L^1 es CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, o $(CH_2)_mN(R^z)$. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$. En aun otras formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$ y m es 0. En aun otras formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$ y m es 1. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$ y m es 0. En aun otras formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$ y m es 1. R^z tiene valores como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^{1a} donde G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^{1a} donde G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclopropilo no sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es G^{1a}.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a

aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido).

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es N; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido).

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; y X^2 es CR^{x2}.

Aun otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, y R^y es metilo.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, y L^1 es CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, o $(CH_2)_mN(R^z)$. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$. En aun otras formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$ y m es 0. En aun otras formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$ y m es 1. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$ y m es 0. En aun otras formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$ y m es 1. R^z tiene el significado descrito en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$, y G^1 es G^{1a} o $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil)-G^{1a} donde G^{1a} es fenilo, heterociclo monocíclico (por ejemplo tetrahidrofuranilo), o cicloalquilo monocíclico (por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), cada uno de los cuales (incluyendo los anillos de ejemplo) está sustituido opcionalmente.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$, m es 0, R^z es hidrógeno, y G^1 es G^{1a} donde G^{1a} es fenilo, heterociclo monocíclico (por ejemplo tetrahidrofuranilo), o cicloalquilo monocíclico (por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), cada uno de los cuales (incluyendo los anillos de ejemplo) está sustituido opcionalmente.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$, m es

0, R^z es hidrógeno, y G^1 es $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil)-G^{1a} donde G^{1a} es heterociclo monocíclico (por ejemplo tetrahidrofuranilo), o cicloalquilo monocíclico (por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), cada uno de los cuales (incluyendo los anillos de ejemplo) está sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, G^1 es $-(C_1\text{-}C_3$ alquilenil)-G^{1a} donde G^{1a} es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente). En algunas formas de realización, G^1 es $-(CH_2)$-G^{1a} donde G^{1a} es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente). En algunas formas de realización, G^{1a} es heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido). En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclopropilo no sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es $C_1\text{-}C_6$ alquilo o alcoxialquilo. En algunas formas de realización, G^1 es $C_1\text{-}C_6$ alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isobutilo, o 2,2-dimetilpropilo). En algunas formas de realización, G^1 es alcoxialquilo.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil)-G^{1a} donde G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil)-G^{1a} donde G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclopropilo no sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es G^{1a}.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a

aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido).

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es CR^{x1}; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido).

Aun otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es N; X^2 es CR^{x2}, y R^y es metilo.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es N; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, y L^1 es CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, o $(CH_2)_mN(R^z)$. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$. En aun otras formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$ y m es 0. En aun otras formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mO$ y m es 1. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$. En algunas formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$ y m es 0. En aun otras formas de realización, L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$ y m es 1. R^z tiene el significado descrito en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es N; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es G^{1a}.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es N; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es arilo opcionalmente sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es N; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es N; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido).

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es N; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, G^1 es G^{1a}, y G^{1a} es heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido).

Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) hacen referencia a aquellos donde Y^1 es CR^u; X^1 es N; X^2 es CR^{x2}, R^y es metilo, L^1 es $(CH_2)_mO$, y G^1 es $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^{1a} donde G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas

de realización, G^{1a} es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^{1a} es ciclopropilo no sustituido.

Dentro de cada grupo de compuestos de fórmula (I) descrito precedentemente, A^1, A^2, A^3, y A^4 tienen los significados provistos en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Por ejemplo, dentro de cada grupo de compuestos de fórmula (I) descrito precedentemente, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es CR^4; o uno de A^1, A^2, A^3, y A^4 es N.

Otros ejemplos de un subgrupo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es CR^4.

Otros ejemplos de un subgrupo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde uno de A^1, A^2, A^3, y A^4 es N.

Aun otros ejemplos de un subgrupo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es N.

Aun otros ejemplos de un subgrupo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde dos de A^1, A^2, A^3, y A^4 son N.

Aun otros ejemplos de un subgrupo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde A^1 es N, A^2 es CR^2, A^3 es N, y A^4 es CR^4.

Aun otros ejemplos de un subgrupo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde A^1 es N, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es N.

Aun otros ejemplos de un subgrupo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde tres de A^1, A^2, A^3, y A^4 son N.

Aun otros ejemplos de un subgrupo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde A^1 es N, A^2 es CR^2, A^3 es N, y A^4 es N.

De todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) provistos en los párrafos precedentes, R^1, R^2, R^3, R^4, R^x, R^u; R^{x1}, R^{x2}, m, y los sustituyentes opcionales de G^1 son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) provistos en los párrafos precedentes, R^2 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, NO_2, G^{2a}, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^{2a}, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-OR^{2a}, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^{2a}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. En algunas formas de realización, R^2 es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. En algunas formas de realización,

R^2 es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil)$-S(O)_2R^{2d}$.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) provistos en los párrafos precedentes, R^2 es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, y R^x es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^x es hidrógeno.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) provistos en los párrafos precedentes, R^2 es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, R^x es hidrógeno, y R^{x1} es hidrógeno, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, o $C_1\text{-}C_6$ alquilo donde el $C_1\text{-}C_6$ alquilo está opcionalmente sustituido con OR^{ax1}. En algunas formas de realización, R^{x1} es hidrógeno, $-C(O)OR^{ax1}$, o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) provistos en los párrafos precedentes, R^2 es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, R^x es hidrógeno, R^{x1} es hidrógeno, $-C(O)OR^{ax1}$, o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, y R^{x2} es hidrógeno.

Por ejemplo, de todos los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) provistos en los párrafos precedentes, R^2 es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil$)S(O)_2R^{2d}$, R^x es hidrógeno, R^{x1} es hidrógeno o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, y R^{x2} es hidrógeno.

Un aspecto de la invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o sales aceptables farmacéuticamente del mismo, donde

R^x es hidrógeno;

R^y es metilo;

Y^1 es CR^u donde R^u es hidrógeno;

X^1 es CR^{x1} donde R^{x1} es hidrógeno o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$;

X^2 es CR^{x2} donde R^{x2} es hidrógeno;

L^1 es $(CH_2)_mO$ donde m es 0;

G^1 es G^{1a} o $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil$)\text{-}G^{1a}$, donde G^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^2 es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil$)\text{-}S(O)_2R^{2d}$.

En algunas de dichas formas de realización, A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es CR^4. En algunas otras formas de realización, A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es N.

Otro aspecto de la invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o sales aceptables farmacéuticamente del mismo, donde

R^x es hidrógeno;

R^y es metilo;

Y^1 es CR^u donde R^u es hidrógeno;

X^1 es CR^{x1} donde R^{x1} es hidrógeno;

X^2 es CR^{x2} donde R^{x2} es hidrógeno;

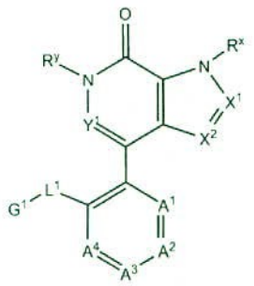
L^1 es $(CH_2)_mN(R^z)$ o donde m es 0 y R^z es hidrógeno;

G^1 es $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil)-G^{1a}, donde G^{1a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^2 es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$.

En algunas de dichas formas de realización, A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es CR^4. En algunas otras formas de realización, A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es N.

En un aspecto la presente invención provee compuestos de fórmula (I) sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



(I)

donde

R^x es hidrógeno o $C_1\text{-}C_3$ alquilo;

R^y es $C_1\text{-}C_3$ alquilo, $-(C_2\text{-}C_3$ alquilenil)-OH, o $C_1\text{-}C_3$ haloalquilo;

X^1 es N o CR^{x1} donde

R^{x1} es hidrógeno, $C_2\text{-}C_6$ alquenilo, $C_2\text{-}C_6$ alquinilo, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, $C_1\text{-}C_6$ haloalquilo, o $C_1\text{-}C_6$ alquilo; donde el $C_1\text{-}C_6$ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^{ax1}, SR^{ax1}, $S(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{ax1}$, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, y G^{x1};

R^{ax1}, R^{bx1}, y R^{cx1}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, $C_1\text{-}C_6$ alquilo, $C_1\text{-}C_6$ haloalquilo, G^a, o $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil)-G^a;

R^{dx1}, en cada caso, son en forma independiente entre sí $C_1\text{-}C_6$ alquilo, $C_1\text{-}C_6$ haloalquilo, G^a, o $-(C_1\text{-}C_6$ alquilenil)-G^a;

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

R^{x2} es hidrógeno, $C_2\text{-}C_6$ alquenilo, $C_2\text{-}C_6$ alquinilo, $-C(O)OR^{ax2}$,

$-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, G^{x2}, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^{ax2}, SR^{ax2}, $S(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{ax2}$, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, y G^{x2};

R^{ax2}, R^{bx2}, y R^{cx2}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^b, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^b;

R^{dx2}, en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^b, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^b;

Y^1 es N o CR^u; donde R^u es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, o C_1-C_6 haloalquilo;

A^1 es N o CR^1, A^2 es N o CR^2, A^3 es N o CR^3; y A^4 es N o CR^4; con la condición de que cero, uno, dos o tres de A^1, A^2, A^3, y A^4 son N;

R^1, R^3, y R^4 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, CN, o NO_2;

R^2 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, -CN, NO_2, G^{2a}, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2d}$, $-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$, $-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^{2a}, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-OR^{2a}, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$OC(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^{2a}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, y $-(C_1$-C_6 alquilenil)-CN;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2e}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^{2b}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b};

R^{2d}, en cada caso, es en forma independiente C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^{2b}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo

que consiste en $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b};

R^{z1} y R^{z2}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo;

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

L^1 se encuentra ausente, o es CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, $(CH_2)_mS(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o $(CH_2)_mN(R^z)$ donde R^z es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 haloalquilo, (C_2-C_3 alquilenil)-OH, o ciclopropilo no sustituido;

m es 0 o 1;

G^1 es G^{1a} o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^{1a}; donde cada G^{1a} es en forma independiente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalquenilo, y cada G^{1a} no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, 3, 4, o 5 de R^w;

R^v y R^w, en cada caso, son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, -CN, oxo, $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)NR^jR^k$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^jR^k$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)NR^jR^k$, $-NR^jR^k$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alquilenil)-OR^h, –(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)R^i$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^h$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)R^h$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^h$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alquilenil)-NR^jR^k, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)C(O)R^i$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)S(O)_2R^i$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, o –(C_1-C_6 alquilenil)-CN;

R^h, R^j, R^k, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo; y

R^i, en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más átomos asimétricamente sustituidos. Los compuestos de Fórmula I también pueden existir como estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros y diasteroisómeros) y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de Fórmula I se pueden preparar en forma sintética a partir de materias primas disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas

seguido por la resolución de los estereoisómeros individuales usando métodos que son conocidos para las personas con experiencia en el arte. Los ejemplos de resolución son, por ejemplo, (i) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diasteroisómeros mediante recristalización o cromatografía, seguido por la liberación del producto ópticamente puro; o (ii) separación de la mezcla de enantiómeros o diasteroisómeros en columnas cromatográficas quirales.

Los compuestos de la Fórmula I pueden también incluir los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos causados por la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace doble carbono-nitrógeno se denominan según su configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterociclo se denominan como según su configuración cis o trans.

En el contexto de la presente invención, ha de comprenderse que los compuestos que se describen en la presente pueden presentar el fenómeno de tautomerismo, y que todos los isómeros tautoméricos se incluyen dentro del alcance de la invención.

Por lo tanto, en las figuras de las fórmulas en esta memoria descriptiva pueden ilustrarse solamente una de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas posibles. Se debe comprender que la invención abarca a todas las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas, y mezclas de las mismas, y no se la debe limitar a una cualquiera de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas que se utilizan en las figuras de las fórmulas.

Los compuestos de fórmula (I) de ejemplo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

iloxi)piridin-3-sulfonamida;

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

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

N-{3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-4-fenoxifenil}metansulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(2,4-difluorofenoxi)-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;

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

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

2-{4-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida;

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

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

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)benzamida;

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

N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida;

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

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

{1-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo;

4-{[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]amino}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;

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

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

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

4-{2-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

iloxi)fenil]etansulfonamida;

N-{3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}etansulfonamida;

N-{4-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}etansulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

il)fenil]metansulfonamida;

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)fenil]etansulfonamida;

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

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

4-{2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

2-{4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}acetamida;

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

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

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

4-{2-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

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

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

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

7-ona;

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

6-metil-4-{2-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[3-(dimetilamino)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[4-(propan-2-il)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-[2-(isoquinolin-8-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

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

4-[2-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-iloxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(4-oxociclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona;

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

4-{2-[(3-fluorooxetan-3-il)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

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

6-[(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-[2-(ciclopentilmetoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-

c]piridin-7-ona;

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

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

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

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

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

6-metil-4-[2-{[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-{2-[(2-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

6-metil-4-{2-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-{[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi}fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-{[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi}fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(1-tert-butoxipropan-2-il)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-{2-[(1-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-

pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-metil-4-{2-[(4-metilciclohexil)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

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

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-[(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-[(ciclopropilmetil)amino]-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;

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

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

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

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

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-N-etil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

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

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

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(1,3-tiazol-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de etilo;

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

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

4-[5-(etilsulfonil)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-(2,4-difluorofenoxi)-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;

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

4-(5-(etilsulfonil)-2-(cis-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona;

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-N,N,6-trimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-

pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

6-(ciclopropilmetoxi)-N,N-dietil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;

4-(ciclopropilmetoxi)-N,N-dimetil-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;

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

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

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

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

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

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

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-[(tetrahidrofuran-3-ilamino)metil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-

pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

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

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(prop-1-en-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)piridin-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]etansulfonamida;

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

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

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

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

4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de etilo;

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

4-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-

7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[2-(2-hidroxietil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;

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

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

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

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

4-{5-(etilsulfonil)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida;

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona;

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona;

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-

c]piridin-7-ona;

N-[2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida;

4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo;

4-[5-(6-aminopiridin-3-il)-2-(ciclopropilmetoxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

4-[5-(etilsulfonil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida;

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

4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etansulfonamida;

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

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

il)fenil]-N-(2-metoxietil)etansulfonamida;
N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(piridin-2-ilmetil)etansulfonamida;
N-(ciclopropilmetil)-N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida;
N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]etansulfonamida;
N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)etansulfonamida;
N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)etansulfonamida;
4-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-fluorofenil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencenosulfonamida;
4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(3-formil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida;
N-{4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[6-metil-3-(morfolin-4-ilmetil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil}etansulfonamida;
N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-{6-metil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etansulfonamida;
4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
4'-(ciclopropilmetoxi)-3'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo; y
4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona.

En algunas formas de realización, un compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en:

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida;
N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metansulfonamida;
6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-fenoxifenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
N-metil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida;
N-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-

il)fenil]metansulfonamida;

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

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

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

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

N-[4-(4-fluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]metansulfonamida; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en:

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

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

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

4-{2-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-(5-(etilsulfonil)-2-(cis-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona;

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

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

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

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;

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

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

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

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

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

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de la Fórmula I pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" equivale a aquellas sales que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, y satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable.

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

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener una funcionalidad ya sea básica o bien acida, o ambas, y se pueden convertir a una sal farmacéuticamente aceptable, cuando se desee, mediante el uso de un ácido o base apropiado. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final y de los compuestos de la invención.

Los ejemplos de sales de adición ácida representativas incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, las siguientes sales: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilproprionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero en un sentido no limitativo, cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo,

dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como, pero en un sentido no limitativo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de fenilalquilo como bromuro de bencilo y fenetilo, y otros. De esa manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencensulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básica pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base apropiada, tal como, sin que esto constituya limitación alguna, el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico, o con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, las sales basadas en cationes de metales alcalinos o metales alcalinos térreos, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, sales de sodio, de litio, de potasio, de calcio, de magnesio, de aluminio, y semejantes, y también sales no tóxicas de cationes de aminas cuaternarias y amonio, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, y semejantes. Otros ejemplos de aminas orgánicas representativas, útiles para la formación de sales de adición básica, incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, y semejantes.

El término "prodroga farmacéuticamente aceptable" o "prodroga", según se usa en la presente, representa a aquellas prodrogas de los compuestos de la invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para el uso pretendido.

La presente invención contempla compuestos de Fórmula (I) formados por medios sintéticos o formados por la biotransformación *in vivo* de una prodroga.

Los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas no solvatadas y también solvatadas, que incluyen formas hidratadas, como por ejemplo semi-hidratos. En general, para los propósitos de la invención, las formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como el agua y el etanol, entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas.

Síntesis General

Los compuestos que se describen en la presente, incluyendo a los compuestos de Fórmula general (I) y ejemplos específicos, se pueden preparar, por ejemplo, a través de las rutas de reacción que se muestran en los esquemas 1 a 5. Las variables A^1, A^2, A^3, A^4, X^1, X^2, Y^1, L^1, G^1, R^x, y R^y que se usan en los siguientes esquemas tienen significados como los que se establecieron en las secciones de resumen y descripción detallada a menos que se aclare de otra manera.

Las abreviaturas que se usan en la descripción de los esquemas y los ejemplos específicos tienen los siguientes significados: n-BuLi o BuLi para n-butil litio, DBU para 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, DIAD para diisopropil azodicarboxilato; DME para 1,2-dimetoxietano, DMF para dimetilformamida, DMSO para sulfóxido de dimetilo, EtOAc para acetato de etilo; mCPBA para ácido 3-cloroperbenzoico, MeOH para metanol; $Pd(PPh_3)_4$ para tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), HPLC preparativa para HPLC preparativa; THF para tetrahidrofurano, TFA para ácido trifluoroacético, y HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento.

Los compuestos de Fórmula general (I) se pueden preparar (a) tratando un haluro de arilo, un mesilato de arilo, o un triflato de arilo con un ácido aril borónico o derivados del mismo (por ejemplo ésteres borónicos) bajo la condición de acoplamiento de Suzuki (N. Miyama y A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), y (b) eliminación del grupo protector (PG), como se ilustra en el Esquema 1. Por consiguiente el acoplamiento de los compuestos de Fórmula (1) en donde R^{101} es Br, Cl, mesilato, o triflato con compuestos de Fórmula (2) en donde R^{102} es ácido borónico o derivados del mismo (por ejemplo ésteres borónicos), o el acoplamiento de (1) en donde R^{101} es ácido borónico o derivados del mismo (por ejemplo ésteres borónicos) con compuestos (2) en donde R^{102} es Br, Cl, mesilato, o triflato, provee intermediarios de Fórmula (3). En general, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio y una base, y opcionalmente en presencia de un ligando, y en un solvente adecuado a temperatura elevada (por ejemplo, a entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 150 °C). La reacción puede facilitarse mediante irradiación de microondas. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0), y paladio(II)acetato. Los ejemplos de bases adecuadas que se pueden emplear incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, carbonatos o fosfatos de sodio, potasio, y cesio; y fluoruro de cesio. Los ejemplos de ligandos adecuados incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (X-fos), y 1,1'- bis(difenilfosfanil) ferroceno. Los ejemplos no limitantes de solventes adecuados incluyen a metanol, dimetoxietano, N,N-

dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidropirano, y agua, o una mezcla de los mismos.

Como alternativa, el tratamiento de Fórmula (1) en donde R^{101} es Br, Cl, o triflato con ácido borónico de Fórmula (4), seguido por desplazamiento del átomo de flúor en (4) con un alcohol o amina apropiada de Fórmula G^1-L^1-H en donde L^1 es O o NH, provee compuestos de Fórmula (3) o Fórmula (I) en donde R^x es hidrógeno.

El desplazamiento del flúor con un alcohol o amina se puede conseguir en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano, o tetrahidrofurano, y en presencia de una base tal como, sin que esto constituya limitación alguna, carbonato de cesio, carbonato de potasio, o hidruro de sodio y a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 120 °C.

El grupo protector (PG) se puede eliminar *in situ* durante la reacción de desplazamiento o las condiciones de acoplamiento que se describieron previamente.

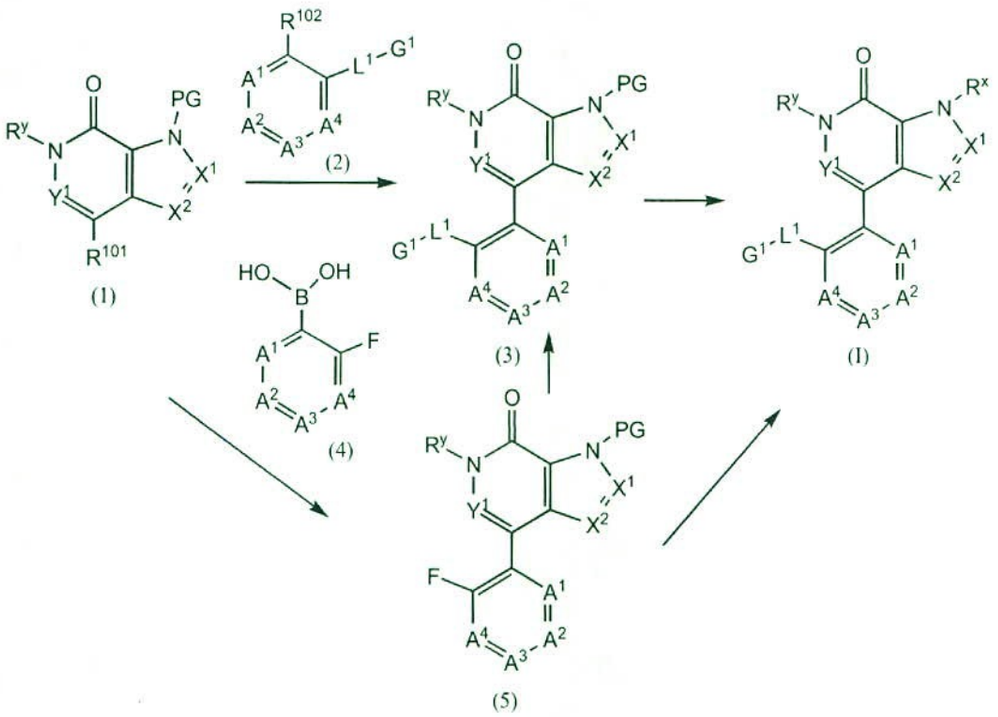
Como alternativa, la eliminación del grupo protector (PG) para dar los compuestos de Fórmula general (I) en donde R^x es hidrógeno se puede realizar usando condiciones de reacción generalmente conocidas por una persona con experiencia en el arte, o modificaciones de las mismas. Por ejemplo, se puede eliminar el grupo protector tosilo en presencia de una base tal como, sin que esto constituya limitación alguna, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, o hidruro de sodio. La reacción en general se lleva a cabo en presencia de un solvente apropiado tal como, sin que esto constituya limitación alguna, dimetilsulfóxido, metanol, o tetrahidrofurano, y a una temperatura de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 120 °C. Se puede eliminar el grupo protector bencilo mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como, sin que esto constituya limitación alguna, paladio sobre carbono y bajo atmósfera de hidrógeno. Típicamente la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, metanol o acetato de etilo, y aproximadamente a temperatura ambiente.

La eliminación del grupo protector (trimetilsilil)etoxi)metilo se puede lograr mediante tratamiento con una base tal como, sin que esto constituya limitación alguna, carbonato de cesio o hidruro de sodio, o con un reactivo de fluoruro tal como, sin que esto constituya limitación alguna, TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio). En general la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente apropiado tal como, sin que esto constituya limitación alguna, dimetilsulfóxido, etanol, o tetrahidrofurano, y a una temperatura de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 120 °C. La eliminación del grupo protector (trimetilsilil)etoxi)metilo también se puede conseguir mediante tratamiento con un ácido suave tal como, sin que esto constituya limitación alguna, ácido clorhídrico acuoso. En

general la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente apropiado tal como, sin que esto constituya limitación alguna, etanol, o metanol, y a una temperatura de entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 80 °C.

La conversión de los compuestos de Fórmula (I) en donde R^x es hidrógeno a (I) en donde R^x es C_1-C_3 alquilo se puede llevar a cabo con un agente alquilante de Fórmula R^xR^{103} en donde R^{103} es halógeno, triflato, o mesilato. En general, la reacción se puede hacer en presencia de una base tal como, sin que esto constituya limitación alguna, hidruro de sodio o carbonato de potasio, y en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, tetrahidrofurano o dimetilformamida, y a una temperatura de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 120 °C.

Esquema 1



Los compuestos de Fórmula (1) en donde Y^1 es CR^u, X^1 y X^2 son CH, y R^u es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo se pueden preparar mediante los métodos de síntesis generales como se muestra en el Esquema 2.

El tratamiento de los compuestos de Fórmula (6) en donde halo es Br, Cl, o I, con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina a temperatura elevada (por ejemplo entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C), en ausencia o presencia de una base, y en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, DMF, proveen compuestos de Fórmula (7). Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, a metanolato de litio o sodio. La hidrogenación catalítica (7)

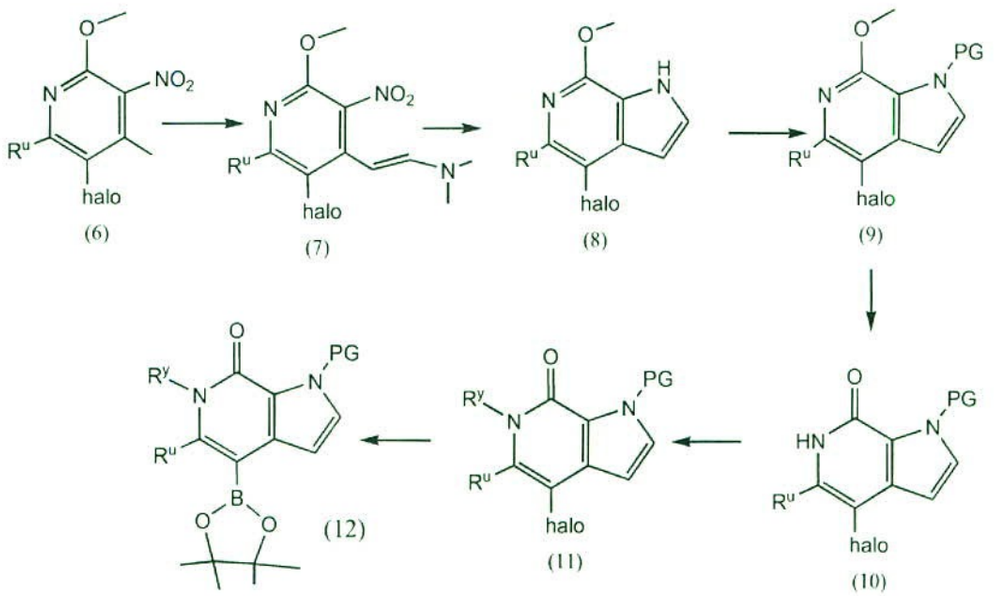
en presencia de un catalizador tal como, sin que esto constituya limitación alguna, Raney-Níquel y bajo atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 30 psi) y en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, acetato de etilo, a aproximadamente temperatura ambiente por lo general rinde compuestos de Fórmula (8). La protección del átomo de nitrógeno con un grupo protector tal como, sin que esto constituya limitación alguna, bencilo, tosilo, y el grupo (trimetilsilil)etoxi)metilo se puede lograr a partir de la reacción con un haluro apropiado en presencia de una base fuerte tal como, sin que esto constituya limitación alguna, hidruro de sodio, para proveer los compuestos de Fórmula (9).

El tratamiento de (9) con un ácido tal como, sin que esto constituya limitación alguna, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico y en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, dioxano o agua, a entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 100 °C, típicamente provee compuestos de Fórmula (10).

La alquilación de (10) con un haluro o mesilato, en presencia de una base tal como, sin que esto constituya limitación alguna, hidruro de sodio, carbonato de cesio, o carbonato de potasio, y en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C típicamente provee compuestos de Fórmula (11).

El tratamiento de los compuestos de Fórmula (11) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) por lo general rinde compuestos de Fórmula (12). En general, la conversión se puede facilitar mediante un catalizador de paladio tal como, sin que esto constituya limitación alguna, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), o paladio(II)acetato, un ligando opcional tal como, sin que esto constituya limitación alguna, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-fos), o 1,1'- bis(difenilfosfanil) ferroceno, y una base tal como, sin que esto constituya limitación alguna, carbonatos, acetatos, o fosfatos de sodio, potasio, y cesio; y fluoruro de cesio. Los ejemplos no limitantes de solventes adecuados incluyen a metanol, dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidropirano, y agua, o una mezcla de los mismos.

Esquema 2



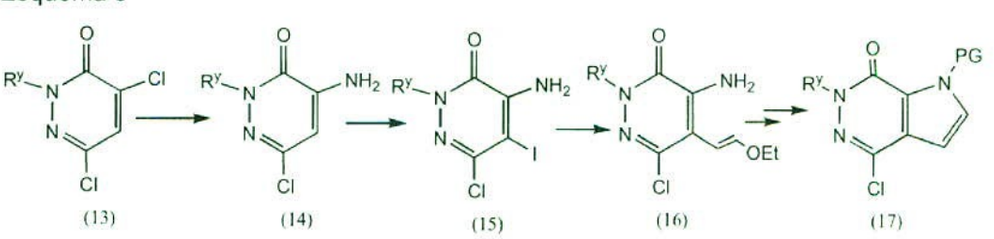
Una estrategia para preparar los compuestos de Fórmula (1) en donde Y^1 es N, R^{101} es Cl, y X^1 y X^2 son CH, se describe en el Esquema 3.

El tratamiento de (13) con hidróxido de amonio a entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 150 °C puede dar las aminas de Fórmula (14).

La iodación de (14) con N-iodosuccinimida en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, acetonitrilo o acetona, a una temperatura de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 85 °C, típicamente rinde compuestos de Fórmula (15). El acoplamiento subsiguiente con (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano utilizando las condiciones de acoplamiento de la reacción de Suzuki como se describe en el Esquema 1 provee los compuestos de Fórmula (16). La ciclación de (16) seguido por la protección del átomo de nitrógeno típicamente da los compuestos de Fórmula (17).

La ciclación de (16) se puede llevar a cabo en presencia de un ácido tal como, sin que esto constituya limitación alguna, ácido acético o ácido clorhídrico y a una temperatura elevada (por ejemplo entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C).

Esquema 3



Los compuestos de Fórmula (1) en donde Y^1 es N, R^{101} es Cl, X^1 es $-COOR^{ax1}$ o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, R^{ax1}, R^{bx1}, y R^{cx1} son hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, y X^2 es CH se pueden preparar usando la ruta sintética que se ejemplifica en el Esquema 4.

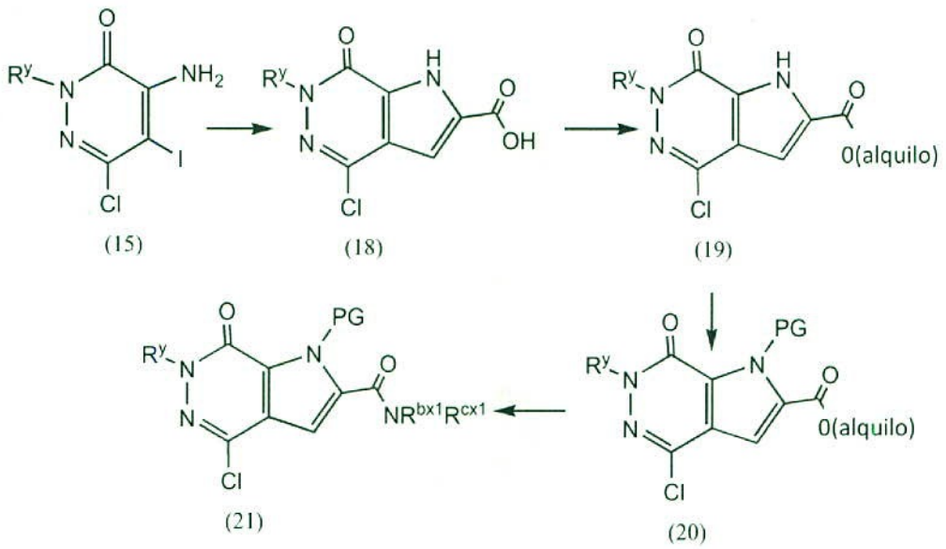
El tratamiento de (15) con ácido pirúvico en presencia de un catalizador de paladio tal como, sin que esto constituya limitación alguna, paladio(II)acetato, y una base tal como, sin que esto constituya limitación alguna, DBU, y en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, DMF y a temperatura elevada (por ejemplo a entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 150 °C) en general resulta en los ácidos de Fórmula (18). La esterificación de (18) a (19) se puede lograr mediante condiciones de reacción conocidas por una persona con experiencia en el arte, por ejemplo, por tratamiento con un alcohol bajo condiciones ácidas. La protección subsiguiente de (19) usando las condiciones de reacción que se describieron en el Esquema 2 para la conversión de (8) a (9) puede proveer los compuestos de Fórmula (20). La transformación de (20) a (21) se puede llevar a cabo mediante reacción de a pasos de (a) hidrólisis del éster al ácido correspondiente y (b) conversión del ácido a las amidas correspondientes.

El ácido se puede transformar a el cloruro ácido correspondiente mediante tratamiento con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF a aproximadamente temperatura ambiente, y en un solvente adecuado tal como, sin que esto constituya limitación alguna, tetrahidrofurano o diclorometano.

El cloruro de ácido resultante se puede convertir a las amidas de Fórmula (21) mediante tratamiento con una amina de Fórmula $HNR^{bx1}R^{cx1}$ en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, tetrahidrofurano, dimetilformamida, o diclorometano a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 50 °C, opcionalmente en presencia de una base tal como, sin que esto constituya limitación alguna, trietilamina, diisopropiletilamina, o carbonato de potasio, y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina. Como alternativa, el ácido se puede hacer reaccionar con la amina de Fórmula $HNR^{bx1}R^{cx1}$ en un solvente tal como, pero en un sentido no limitativo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, en la presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida sobre soporte de polímero (PS-DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), en la presencia o ausencia de un auxiliar de acoplamiento tal como, pero en un sentido no limitativo, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) o 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT). La reacción se puede

conducir en general en la presencia o ausencia de una base tal como, pero en un sentido no limitativo, N-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiletilamina.

Esquema 4

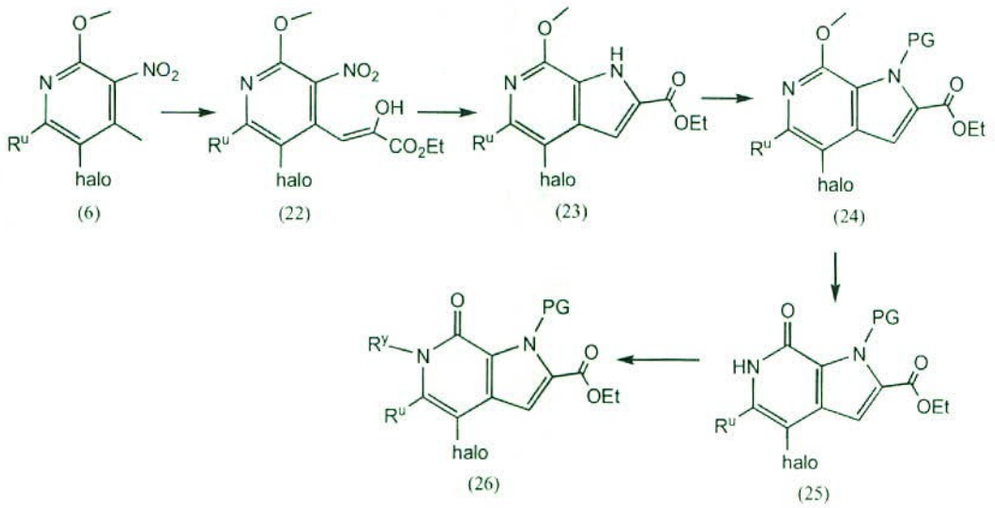


El Esquema 5 demuestra una estrategia general para la preparación de los compuestos de Fórmula (1) en donde Y^1 es CR^u, R^{101} es halógeno, X^1 es $-COOR^{ax1}$ o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, R^{ax1}, R^{bx1}, y R^{cx1} son hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, y X^2 es CH.

Se puede obtener un éster de Fórmula (23) a partir de (a) tratamiento de (6) con oxalato de dietilo en presencia de una base tal como, sin que esto constituya limitación alguna, etóxido de potasio o etóxido de sodio, en un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, etóxido de potasio o etóxido de sodio, in un solvente tal como, sin que esto constituya limitación alguna, etanol, dioxano, o éter de dietilo, y a una temperatura de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C; y (b) ciclación del (22) resultante en presencia de hierro y en etanol y ácido acético, a una temperatura de entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C. La conversión de (23) a (26) se puede llevar a cabo mediante el empleo de las condiciones de reacción que se describieron previamente.

Subsiguientemente, se puede hidrolizar un éster de etilo de Fórmula (26) a los ácidos correspondientes. Los ácidos resultantes se pueden transformar a un éster o amida apropiada como se describió en el Esquema 4.

Esquema 5



Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada paso individual pueden variar dependiendo de los reactivos que se empleen en particular y de los sustituyentes presentes en los reactivos que se usen. A menos que se indique lo contrario, aquellos versados en la técnica han de poder seleccionar fácilmente los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proveen en la sección de ejemplos de síntesis. Las reacciones pueden llevarse a cabo de manera convencional, por ejemplo, eliminando el solvente del residuo y realizando una purificación adicional, de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, la cristalización, la destilación, la extracción, la trituración y la cromatografía. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida y los reactivos se hallan disponibles comercialmente o pueden ser preparados por aquellos versados en la técnica a partir de materiales disponibles, usando los métodos que se describen en la literatura química.

El alcance de la invención incluye los experimentos de rutina, que incluyen la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, de los reactivos y de la secuencia de la vía de síntesis, la protección de toda funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un punto apropiado en la secuencia de la reacción del método. Los grupos protectores apropiados y los métodos para proteger distintos sustituyentes usando dichos grupos protectores apropiados, así como los métodos para desprotegerlos, son bien conocidos por aquellos versados en la técnica, y pueden hallarse ejemplos en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención puede llevarse a cabo usando métodos análogos a los que se

detallan en los esquemas de síntesis descriptos con anterioridad y en los ejemplos específicos.

De no hallarse disponibles comercialmente, los materiales de partida pueden prepararse con procedimientos que pueden seleccionarse entre procedimientos convencionales de química orgánica, procedimientos análogos a procedimientos conocidos para sintetizar compuestos similares desde el punto de vista estructural o procedimientos análogos a los que se representan en los esquemas descriptos con anterioridad o a los procedimientos que se describen en la sección de síntesis de los ejemplos.

Cuando es necesaria una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede obtenérsela llevando a cabo uno de los procedimientos que se describen en la presente documentación con un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante la inducción asimétrica de un paso de reacción apropiado), o por medio de la resolución de una mezcla de estereoisómeros del compuesto o de uno de sus intermediarios, usando un procedimiento convencional (tal como la separación cromatográfica, la recristalización o la resolución enzimática).

De manera similar, cuando es necesario un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, puede obtenérselo llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores, usando un isómero geométrico puro como material de partida o mediante la resolución de una mezcla de los isómeros geométricos o intermediarios del compuesto, de acuerdo con un procedimiento convencional, tal como la separación cromatográfica.

Composiciones farmacéuticas

Esta invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición que es adecuada para su administración para uso médico o veterinario.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), solo o en combinación con un segundo agente farmacéutico activo, se pueden administrar a los sujetos por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (como polvo, ungüento o gotas), por vía bucal o como atomizado oral o nasal. El término "por vía parenteral", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a modos de administración que incluyen la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se lo usa en la presente, hace referencia a un diluyente, un material de encapsulación o un auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, aceite de maní, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles;, tales como propilenglicol; ésteres, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, oleato de etilo y laurato de etilo; agar-agar; agentes amortiguadores de pH, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones amortiguadoras de pH al fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles, tales como, sin que esto constituya limitación alguna, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio. De acuerdo con el juicio de quien realice la fórmula en la composición, también pueden haber presentes agentes colorantes, agentes de despegue, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas aceptables para uso farmacéutico así como polvos estériles para reconstituir y dar soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol etcétera), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas apropiadas de éstos. Puede mantenerse una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula deseado en el caso de las dispersiones y por medio del uso de agentes tensioactivos.

Dichas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse incluyendo diversos

agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y semejantes. Se puede conseguir una absorción prolongada del farmacéutico en forma inyectable aproximadamente incluyendo agentes, que retardan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de la droga, es deseable demorar la absorción de la droga desde una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. Entonces, la velocidad de absorción de la droga depende de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción demorada de una droga administrada por vía parenteral se puede llevar a cabo por medio de la disolución o la dispersión de la droga en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de droga a polímero y de la naturaleza del polímero en particular que se emplee, se puede controlar la velocidad de liberación de la droga. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen los poli(ortoésteres) y los poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando la droga en liposomas o en microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En ciertas formas de realización, las formas de dosificación sólidas pueden contener entre 1% y 95% (p/p) de un compuesto de Fórmula I. En ciertas formas de realización, el compuesto de Fórmula I puede estar presente en la forma de dosificación sólida en un rango de entre 5% y 70% (p/p). En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un vehículo inerte o un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o diluyentes sólidos, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio,

almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de éstos. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores del pH.

La composición farmacéutica puede ser una forma de dosificación oral. En dichas formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, donde dicho envase contiene cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. También, la forma de dosificación oral puede ser una misma cápsula, tableta, cápsula sellada, o pastilla, o la misma puede ser un número apropiado de cualquiera de estos en forma de envase. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unidad se puede variar o ajustar entre 0,1 mg y 1000 mg, entre 1 mg y 100 mg, o entre 1% y 95% (p/p) de una dosis unidad, de acuerdo a la aplicación particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles.

La dosis a administrar a un sujeto se puede determinar mediante la eficacia del compuesto particular que se emplea y la condición del sujeto, como así también el peso corporal o el área superficial a tratar. El tamaño de la dosis también se puede determinar mediante la existencia, naturaleza, y extensión de cualquier efecto colateral adverso que acompañe la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. En la determinación de la cantidad eficaz del compuesto a ser administrada en el tratamiento o profilaxis del trastorno que se está tratando, el médico puede evaluar factores tales como los niveles plasmáticos circulantes del compuesto, las toxicidades del compuesto, y/o la progresión de la enfermedad, etc. En general, la dosis equivalente de un compuesto es de entre aproximadamente 1 µg/kg y 100 mg/kg para un sujeto típico.

Para su administración, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar a una tasa determinada por factores que pueden incluir, sin que esto constituya limitación alguna, la LD_{50} del compuesto, el perfil farmacocinético del compuesto, drogas contraindicadas, y los efectos colaterales del compuesto a diferentes concentraciones, según la masa y salud global del sujeto. La administración se puede llevar a cabo mediante dosis individuales o divididas.

Los compuestos que se utilizan en el método farmacéutico de la invención se pueden administrar a una dosificación inicial de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg por día. En ciertas formas de realización, el rango de dosis diaria es de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requerimientos del sujeto, la severidad de la condición que se está tratando, y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de las habilidades del practicante. El tratamiento se puede iniciar con dosificaciones pequeñas, que son menores que la dosis optima del compuesto. Posteriormente, se aumenta la dosis en incrementos pequeños hasta alcanzar el efecto óptimo teniendo en cuenta las circunstancias. Para mayor conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día si así se desea.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras, usando vehículos tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, etcétera.

Las formas de dosificación sólidas de las tabletas, de las grageas, de las cápsulas, de las píldoras y de los gránulos pueden prepararse con recubrimientos y revestimientos, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, éstos pueden contener agentes opacantes, y también pueden tener una composición tal que liberen el o los ingredientes activos solamente o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de manera demorada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden hallarse en forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o más de los vehículos mencionados con anterioridad.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitan, y mezclas de éstos.

Junto con los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

Además de los compuestos activos, las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen ésteres de sorbitol y de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de éstos.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con vehículos no irritantes apropiados o con vehículos tales como la manteca de cacao o el polietilenglicol, o con una cera para supositorios que sea sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal, y que por lo tanto, se funda en el recto o en la cavidad vaginal y libere el compuesto activo.

Los compuestos de Fórmula I también se pueden administrar en forma de liposomas. Los liposomas en general pueden obtenerse a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, aceptable para aplicaciones fisiológicas y metabolizable, capaz de formar liposomas. Las formas de composiciones en liposomas de la presente invención pueden contener, además de un compuesto de la Fórmula (I), estabilizantes, conservantes, excipientes, etcétera. Los ejemplos de lípidos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas), usadas juntas o en forma separada.

Los métodos para formar liposomas han sido descritos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, editor, Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p. 33 *et seq*.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto descrito en la presente incluyen polvos, rocíos, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con los preservantes, con los amortiguadores o con los propelentes que puedan ser necesarios. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones.

Métodos de uso

Los compuestos de Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar a un sujeto que

sufre de un trastorno o condición mediado por bromodominio. El término "administrar" se refiere al método de poner en contacto un compuesto con un sujeto. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar mediante inyección, o sea, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intracutánea, por vía subcutánea, por vía intraduodenal, por vía parenteral, o por vía intraperitoneal. También, los compuestos que se describen en la presente se pueden administrar mediante inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar por vía transdérmica, por vía tópica, a través de implante, por vía transdérmica, por vía tópica, y a través de implante. En ciertas formas de realización, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar por vía oral. Los compuestos también se pueden administrar por vía rectal, por vía bucal, por vía intravaginal, por vía ocular, por vía ótica, o por insuflación. Los trastornos y condiciones mediados por bromodominio se pueden tratar profilácticamente, agudamente, y crónicamente usando los compuestos de Fórmula I, dependiendo de la naturaleza del trastorno o condición. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es humano, a pesar de que también otros mamíferos se pueden beneficiar a partir de la administración de un compuesto de Fórmula I.

Un "trastorno o condición mediada por bromodominio" se caracteriza por la participación de uno o más bromodominios (por ejemplo, BRD4) en el

origen, manifestación de uno o más síntomas o marcadores de la enfermedad, severidad, o progresión de un trastorno o condición.

En consecuencia, los compuestos de Fórmula I pueden usarse para tratar el cáncer, entre ellos, sin carácter taxativo, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difusa, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), formas malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, formas malignas linfoides originarias de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma de médula, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielogenosa, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms.

Además, los compuestos de Fórmula I se pueden usar para tratar enfermedades inflamatorias, condiciones inflamatorias, y enfermedades autoinmunes, incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna: enfermedad de Addison, gota aguda, espondilitis anquilosante, asma, ateroesclerosis, enfermedad de Behcet, enfermedades con ampollas

en la piel, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad de Crohn, dermatitis, eczema, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, hepatitis, hipofisitis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Kawasaki, nefritis por lupus, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, nefritis, rechazo a trasplante de órganos, osteoartritis, pancreatitis, pericarditis, Poliarteritis nodosa, pneumonitis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoidea, escleritis, colangitis esclerosante, sepsis, lupus eritematoso sistémico, Arteritis de Takayasu, choque tóxico, tiroiditis, diabetes de tipo I, colitis ulcerativa, uveítis, vitiligo, vasculitis, y granulomatosis de Wegener.

Los compuestos de Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar para tratar SIDA.

Los compuestos de Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar para tratar una enfermedad o condición renal crónica incluyendo a, sin que esto constituya limitación alguna: nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía asociada a HIV, glomerulonefritis, nefritis por lupus, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis segmental focal, glomerulonefritis membranosa, enfermedad con cambio mínimo, enfermedad poliquística de riñón y nefritis intersticial tubular.

Los compuestos de Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar para tratar daño o enfermedad o condición renal crónica incluyendo a, sin que esto constituya limitación alguna: inducida por isquemia-reperfusión, inducida por cirugía cardiaca y mayor, inducida por intervención coronaria percutánea, inducida por agente de radio contraste, inducida por sepsis, inducida por neumonía, e inducida por toxicidad por drogas.

Los compuestos de Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar para tratar obesidad, dislipemia, hipercolesterolemia, enfermedad de Alzheimer, síndrome metabólico, esteatosis hepática, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética o neuropatía diabética.

Los compuestos de Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puede usar para proveer contracepción masculina en un sujeto masculino que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto masculino que lo necesite.

Los compuestos de Fórmula I se pueden co-administrar a un sujeto. El término "co-administrado" designa a la administración de dos o más agentes o tratamientos farmacéuticos diferentes (por ejemplo, tratamiento con radiación) que se administran a un sujeto mediante la combinación de la misma composición farmacéutica o composiciones farmacéuticas separadas. Por consiguiente la coadministración involucra la administración

al mismo momento de una composición farmacéutica individual que comprende dos o más agentes farmacéuticos o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto al mismo momento o en momentos diferentes.

Los compuestos de la invención se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes para tratar un cáncer, en donde los ejemplos de agentes incluyen a aquellos tales como radiación, agentes alquilantes, inhibidores de angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de aurora quinasa, inhibidores de promotores de apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de vía de receptor profunda, inhibidores de Bcr-Abl quinasa, anticuerpos contra BiTE (Bi-Specific T cell Engager), conjugados de anticuerpo droga, modificadores de respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, inhibidores de ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, DVDs (anticuerpos de domino variable dual), inhibidores de receptor homólogo a oncogen de virus de leucemia (ErbB2), inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunolígicas, inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAPs), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de quinesina, inhibidores de Jak2, inhibidores de blancos de rapamicina de mamíferos, microARN's, inhibidores de quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, drogas anti-inflamatorias no esteroideas (NSAIDs), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinosítido-3 quinasa (bromodominio), inhibidores de proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de receptor de tirosina quinasa, alcaloides vegetales etinoides/deltoides, ácidos nucleicos inhibidores pequeños (siARNs), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa, y similares, y en combinación con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen las células T para que ataquen a las células cancerosas mediante la unión simultánea de ambas células. Posteriormente, la célula T ataca la célula cancerosa blanco. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y semejantes. Sin limitar la invención a una teoría, uno de los mecanismos a través de los cuales la célula T provoca la apoptosis de la célula cancerosa blanco es por medio de la exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B. Con relación a esto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis mediada por la perforina y por la granzima B. Estos datos reflejan que mediante

la inhibición de Bcl-2 sería posible potenciar los efectos citotóxicos provocados por las células T dirigidas contra las células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

Los ARNpi son moléculas que tienen las bases endógenas del ARN o nucleótidos modificados por medios químicos. Las modificaciones no anulan la actividad en las células, sino que les confieren una estabilidad incrementada y/o una potencia incrementada en la célula. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen los grupos fosforotioato, los 2'-desoxinucleótidos, los ribonucleótidos que contienen 2'-OCH_3-, los 2'-F-ribonucleótidos, los 2'-metoxietil ribonucleótidos, las combinaciones de los anteriores y semejantes. El ARNpi puede tener longitudes variables (por ejemplo, de 10-200 bps) y estructuras variables (por ejemplo, horquillas, cadenas individuales/dobles, abultamientos, cotes/espacios, faltas de coincidencia) y es procesado en las células para proveer el silenciamiento activo de los genes. Un ARNpi de cadena doble (ARNcd) puede tener la misma cantidad de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o puede tener extremos asimétricos (salientes). La saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena en el sentido del marco de lectura y/o en la cadena antisentido, y también puede estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada.

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalentes son diseñadas de manera que tengan tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente no son anticuerpos naturales. El término "proteína de unión multivalente" hace referencia a una proteína de unión que es capaz de unirse a dos o más blancos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión con dos dominios variables (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Estas DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de las cadenas pesadas y dos polipéptidos DVD de las cadenas livianas se conocen como Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de la cadena pesada, un polipéptido DVD de la cadena liviana y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena liviana, con la participación de un total de 6 CDR en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno. Las DVD multiespecíficas incluyen a las proteínas de unión a DVD que se unen a DLL4 y VEGF, o C-met y EFGR o ErbB3 y EGFR.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfano, carbocuona, carmustina (BCNU), clorambucilo,

CLORETAZINE™ (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbacina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y semejantes.

Entre los inhibidores de angiogénesis se incluyen inhibidores del receptor de tirosina quinasa específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de metalproteinasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de metalproteinasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR, (5-etinil-1-β -D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo sólo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALQUERAN® (melfalán), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y semejantes.

Los antivirales incluyen a ritonavir, hidroxicloroquina y similares.

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

Los inhibidores de proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)gosipol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencensulfonamida) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencensulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax), ABT-199, y semejantes.

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

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

Entre los inhibidores de la COX-2 se incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK--663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

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

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

Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA), TSA, ácido valproico y semejantes.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y semejantes.

Los inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen a HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

Los conjugados anticuerpo droga incluyen a anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am, SGN-35, SGN-75 y similares.

Los activadores de la vía de receptor de muerte incluyen a TRAIL y anticuerpos u otros agentes que tienen como objetivo a TRAIL o a receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

Los inhibidores de quinesina incluyen a inhibidores de Eg5 tales como AZD-4877 y ARRY-520, inhibidores de CENPE tales como GSK-923295A, y similares.

Los inhibidores de JAK2 incluyen a CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-018424 y similares.

Entre los inhibidores de MEK se incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen a AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 ATP-competitivos, incluyendo a PI-103, PP242, PP30 y Torina 1, y similares.

Los fármacos antiinflamatorias no esteroides incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam) crema ibuprofeno, ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y semejantes.

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y semejantes.

Los quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y semejantes.

Los inhibidores de quinasa del tipo polo incluyen BI-2536 y semejantes.

Los inhibidores de fosfoinositida-3 (PI3K) quinasa incluyen a wortmanina, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

Entre los análogos de trombospondina se incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y semejantes.

Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorrubicina liposomal), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, Stimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y semejantes.

Entre los inhibidores de topoisomerasa se incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxicamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarbucin, pixantrona, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, taflupósido, topotecan y similares.

Los anticuerpos incluyen a AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), Humax-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos para CD20 de tipo I y II y similares.

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDAX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestranto),FEMARA®, (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifen), PLENAXIS™ (abarelix), predisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona de liberación de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implantae de histrelina), VETORYL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y semejantes.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (alitretinoina), ATRAGEN® (tretinoína liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y semejantes.

Los inhibidores de PARP incluyen a ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero en un sentido no limitativo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y semejantes.

Entre los inhibidores de proteasoma se incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de sustancias inmunológicas incluyen interferones y otros agentes mejoradores del sistema inmune. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y semejantes. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® ,(IFN-), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN®

(tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxico 4), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, alpha interferón de leucocitos, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra melanoma, mitumomab, molgramostim, MILOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostima, sizofilán, teceleuquina, THERACYS® (bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAXIN® (timalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y semejantes.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivientes o respuestas biológicas, tales como sobrevida, crecimiento o diferenciación de células de tejidos para dirigirlas hacia una actividad antitumoral e incluyen crestina, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Entre los análogos de pirimidina se incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (raltitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

Los agentes antimicóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencensulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y semejantes.

Los inhibidores de ubiquitina ligasa incluyen a inhibidores de MDM2 tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924, y similares.

Los compuestos de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de una radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada, y semejantes.

Además, los compuestos de Fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR®

(lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN™ (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-dion-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combreastatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC™ (vacuna contra cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX™ (vacuna contra el papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de traslocación de la toxina de la difteria fusionados por medio de un ligador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humanó) o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante cuadrivalente contra el papilomavirus humano (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna con gangliósidos conjugados), GVAX® (vacuna contra cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento con vacuna para melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL--2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (droga celular en base a anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicona de ginseng que comprende 20(*S*)protopanaxadiol (aPPD) y 20(*S*)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastato, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotido), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor de

necrosis tumoral-α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukraína (derivado de alcaloides de la planta *Celidonia*), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorubicina y similares.

Los compuestos de la invención también se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes para tratar una enfermedad o condición inflamatoria, o enfermedad autoinmune, en donde los ejemplos de agentes incluyen a aquellos tales como metotrexato, tofacitinib, 6-mercaptopurina, azatioprina sulfasalazina, mesalazina, olsalazina cloroquinina/ hidroxicloroquina, pencillamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, cochicina, corticoesteroides (oral, inhalados y de inyección local), agonistas de beta-2 adrenoreceptor (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, ketotifen, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetil, leflunomida, NSAIDs, por ejemplo, ibuprofeno, corticoesteroides tales como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores de complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con señalización mediante citoquinas proinflamatorias tales como TNFα o IL-1 (por ejemplo, inhibidores de NIK, IKK, p38 o MAP quinasa), inhibidores de enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, receptores citoquinas solubles y derivados del mismo (por ejemplo receptores solubles p55 o p75 TNF y los derivados p75TNFRIgG (etanercept) y p55TNFRIgG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFβ), celecoxib, ácido fólico, hidroxicloroquina sulfato, rofecoxib, etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, tocilizumab, abatacept, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, metilprednisolona acetato, tiomalato de oro sodio, aspirina, triamcinolona acetonida, propoxifeno napsilato/apap, folato, nabumetona, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac de sodio, oxaprozina, oxicodona HCl, hidrocodona bitartrato/apap, diclofenac de sodio/misoprostol, fentanil, anaquinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato de sodio, prednisolona, cortisona, betametasona, morfina sulfato, lidocaína clorhidrato, indometacina, glucosamina sulf/condroitin, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl misoprostol, naproxeno de sodio, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-

IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (tales como FTY720), inhibidores de la familia de PKC (tales como Ruboxistaurina o AEB-071) y Mesopram. En algunas formas de realización, las combinaciones incluyen metotrexato o leflunomide y en casos de artritis reumatoide moderada o grave, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF según se mencionaron antes.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para el síndrome de intestino irritable con los cuales se pueden coadministrar con un compuesto de Fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: budenoside; factor de desarrollo epidérmico; corticoesteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipooxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1□; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos piridinil-imidazol; anticuerpos para otras citoquinas o factores de crecimiento humanos o antagonistas de los mismos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF; moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato mofetilo; leflunomide; NSAIDs, por ejemplo, ibuprofeno; corticoesteroides tales como prednisolona; inhibidores de fosfodiesterasa; agonistas de adenosina; agentes antitrombóticos; inhibidores complementarios; agentes adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF□ o IL-1 (por ejemplo, NIK, IKK, o inhibidores de MAP quinasas); inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β; inhibidores de la enzima convertidora de TNF□; inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa; inhibidores de metalproteinasa; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores solubles de citoquina y derivados de los mismos (por ejemplo, receptores solubles de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFβ). Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los cuales puede combinarse un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab), CDP 571, construcciones de TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (etanercept) y p55TNFRIgG (LENERCEPT™) inhibidores de y PDE4 inhibidores de. Un compuesto de la Fórmula (I) se puede combinar con corticosteroides, por ejemplo, budenosida y dexametasona; sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico; olsalazina; y agentes que interfieren con la síntesis o la acción de las citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima

convertidora de IL-1β y IL-1ra; inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, 6-mercaptopurina; inhibidoras de tirosina quinasas; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; infliximab; metilprednisolona succinato de sodio; difenoxilato/atrop sulfato; clorhidrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; hidrocodona bitartrato/apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colesterilamina/sacarosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; oxicodona HCl/acetaminofeno; clorhidrato de prometazina; fosfato de sodio; sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxib; policarbófilo; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disódico; fosfato de codeína/apap; colesevelam HCl; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón-gamma.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para esclerosis múltiple con los cuales se pueden coadministrar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: corticoesteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón-β1a (Avonex®; Biogen); interferón-β1b (Betaseron®; Chiron/Berlex); interferón α-n3) (interferón Sciences/Fujimoto), interferón-α (Alfa Wassermann/J&J), interferón β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), PEG-Interferón α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; Copaxone®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc).; oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribine; anticuerpos para otras citoquinas o factores de crecimiento humanos o antagonistas de los mismos y sus receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Un compuesto de Fórmula (I) puede combinarse con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Un compuesto de Fórmula (I) también puede combinarse con agentes tales como el metotrexato, la ciclosporina, FK506, la rapamicina, el micofenolato de mofetil, la leflunomida, un agonista de S1P1, los NSAID, por ejemplo, el ibuprofeno, los corticosteroides, tales como la prednisolona, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los agonistas de la adensosina, los agentes antitrombóticos, los inhibidores del complemento, los agentes adrenérgicos, los agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias, tales como TNF□ o IL-1 (por ejemplo, inhibidores de las quinasas NIK, IKK, p38 o MAP), los inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de TACE, los inhibidores de la señalización de las células T, tales como los inhibidores de quinasas, los inhibidores de metaloproteínasas, la sulfasalazina, la azatioprina, las 6-mercaptopurinas, los inhibidores

de la enzima convertidora de angiotensina, los receptores de citoquinas solubles, y sus derivados (por ejemplo, receptores de TNF p55 o p75 solubles, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), y las citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-13 y TGFβ).

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

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para espondilitis anquilosante con los cuales se puede coadministrar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenac, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenac, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, y anticuerpos anti-TNF, D2E7 (HUMIRA®), CA2 (infliximab), CDP 571, construcciones de TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL®) y p55TNFRIgG (LENERCEPT®).

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para asma con los cuales se pueden coadministrar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: albuterol, salmeterol fluticasona, montelukast sodio, propionato de fluticasona, budesonida, prednisona, xinafoato de salmeterol, clorhidrato de levalbuterol, sulfato de albuterol/ipratropio, prednisolona fosfato sodio, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato sodio, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna del virus de la influenza, amoxicilina trihidrato, funisolida, inyección por alergia, cromolin sodio, clorhidrato de fexofenadina, funisolida/mentol, amoxicilina/clavulanato, levofloxacina, dispositivo asistente de inhaladores, guaifenesina, dexametasona fosfato sodio, clorhidrato de moxifloxacina, doxiciclina hidrato, guaifenesina/d-metorfan, p-efedrina/cod/clorfenir, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfenir, clorhidrato de cetirizina/pseudoefedrina, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sodio, sulfato de

terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticuerpo anti-IL-13 y sulfato de metaproterenol.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para COPD con los cuales se pueden coadministrar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: sulfato de albuterol/ipratropio, bromuro de ipratropio, salmeterol/fluticasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato sodio, montelukast sodio, budesonida, fumarato de formoterol, triamcinolona acetonida, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, clorhidrato de levalbuterol, flunisolide, ceftriaxona sódica, amoxicilina trihidrato, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/clavulanato, flunisolide/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast y rofumilast.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para psoriasis con los cuales se pueden coadministrar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: calcipotrieno, propionato de clobetasol, triamcinolona acetonida, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonide, betametasona diprop aumentada, fluocinolona acetonida, acitretin, shampú de alquitrán, valerato de betametasona, mometasona furoato, ketoconazol, pramoxine/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolide, urea, betametasona, clobetasol propionato/emoll, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula humectante, ácido fólico, desonide, pimecrolimus, alquitrán de carbón, diacetato de diflorasona, etanercept folato, ácido láctico, metoxsalen, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, pantalla solar, halcinonide, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de carbón mineral, alquitrán de carbón/ácido salicílico, alquitrán de carbón/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonide/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/na lact, aceite mineral/aceite de maní, petróleo/miristato de isopropilo, psoralen, ácido salicílico, jabón/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874 y ustekinamab.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para artritis psoriática con los cuales se pueden coadministrar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: metotrexato, etanorcept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomide, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, betametasona diprop aumentada, infliximab, metotrexato, folato, triancinolona acetonida, diclofenac, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenac sódico,

ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetín sódico, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenac sódico/misoprostol, fluocinonide, sulfato de glucosamina, tiomalato sódico de oro, hidrocodona bitartrato/apap, ibuprofeno, risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, D2E7 (adalimumab) y efalizumab.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para SLE (Lupus) con los cuales se pueden coadministrar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: NSAID, por ejemplo, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX_2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; drogas anti-malaria, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budesonida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, metotrexato; inhibidores de PDE4 o un inhibidor de la síntesis de purinas, por ejemplo, Cellcept®. Un compuesto de Fórmula (I) también se puede combinar con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β y IL-1ra. Un compuesto de Fórmula (I) también puede usarse con inhibidores de la señalización de las células T, por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa, o con moléculas dirigidas a la activación de las células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Un compuesto de Fórmula (I) puede combinarse con IL-11 o anticuerpos anti-citoquinas, por ejemplo, fonotolizumab (un anticuerpo anti-IFNg), o anticuerpos anti-receptores, por ejemplo, anticuerpos contra el receptor de IL-6 y anticuerpos contra las moléculas de la superficie de las células B. Un compuesto de Fórmula I también puede usarse con LJP 394 (abetimus), agentes que agotan o inactivan las células B, por ejemplo, Rituximab (un anticuerpo anti-CD20), lymfostat-B (un anticuerpo anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab), CDP 571, construcciones de TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (etanercept) y p55TNFRIgG (LENERCEPT™).

Los compuestos de la invención también se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes que se usan en la prevención o tratamiento de SIDA, en donde los ejemplos de los agentes incluyen, inhibidores de transcriptasa reversa de HIV, inhibidores de proteasa de HIV, inmunomoduladores, y otras drogas retrovirales. Los ejemplos de inhibidores de transcriptasa reversa incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, abacavir, adefovir, didanosina, dipivoxil delavirdina, efavirenz, emtricitabina, lamivudina, nevirapina, rilpivirina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina. Los ejemplos de inhibidores de proteasa incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, fosamprenavir,

lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y tipranavir. Los ejemplos de otras drogas retrovirales incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, elvitegravir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir.

Los compuestos de la invención se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes para prevenir o tratar diabetes de tipo II, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y trastornos relacionados, en donde los ejemplos de los agentes incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, insulina e insulinas que se han modificado para mejorar la duración de la acción en el cuerpo; agentes que estimulan la secreción de insulina tales como acetohexamida, clorpropamida, gliburida, glimepirida, glipizida, glicazida, glicopiramida, gliquidona, rapaglinida, nataglinida, tolazamida y tolbutamida; agentes que son agonistas de péptido similar a glucagón tales como exanatida, liraglutida y taspoglutida; agentes que inhiben a la dipeptidil-peptidasa IV tales como vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y septagliptina; agentes que se unen al receptor activado por proliferador peroxisomal gamma tales como rosiglitazona y pioglitazona; agentes que disminuyen la resistencia a la insulina tales como metformina; agentes que reducen la absorción de glucosa en el intestino delgado tales como acarbosa, miglitol y voglibosa.

Los compuestos de la invención se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes para prevenir o tratar trastornos agudos de riñón y enfermedades crónicas de riñón, en donde los ejemplos de los agentes incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, dopamina, diuréticos tales como furosemida, bumetanida, tiazida y similares, manitol, gluconato de calcio, bicarbonato de sodio, albuterol, paricalcitol, doxercalciferol, cinacalcet y bardoxalona metilo.

Los compuestos de la invención se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes a un sujeto masculino para proveer contracepción masculina.

Los siguientes ejemplos pueden usarse para propósitos ilustrativos, y no ha de interpretarse que limiten el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

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

Ejemplo 1a

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

Se disolvió 5-bromo-2-metoxi-4-metil-3-nitropiridina (15,0 g, 60,7 mmol) en dimetilformamida (300 mL), y se agregó metanolato de litio (6,07 mL, 6,07 mmol, 1 M). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C. A esta mezcla se agregó 1,1-dimetoxi-N,N-

dimetilmetanamina (64,5 mL, 486 mmol) a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua cuidadosamente (300 mL, exotérmica). El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (13,9 g, 45,9 mmol, 76 % de rendimiento).

Ejemplo 1b

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

El Ejemplo 1a (13,9 g, 45,8 mmol) y acetato de etilo (150 mL) se agregaron a Ra-Ni 2800 (previamente lavado con etanol), suspensión acuosa (6,9 g, 118 mmol) en un recipiente para presión de acero inoxidable y se agitó durante 30 minutos a 30 psi y temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con diclorometano, y el sólido se filtró para dar el compuesto del título (5,82 g). El licor madre se evaporó y el residuo se trituró nuevamente con diclorometano y se filtró para dar otros 1,63 g del compuesto del título. Rendimiento total = 7,45 g, 72% de rendimiento.

Ejemplo 1c

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

Una solución del Ejemplo 1b (7,42 g, 32,7 mmol) en dimetilformamida (235 mL) se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se agregó hidruro de sodio (1,18 g, 1,96 g de dispersión al 60% en aceite, 49,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Luego se agregó cloruro de *p*-toluensulfonilo (9,35 g, 49,0 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo cuidadosamente con agua y el sólido color beige resultante se recogió mediante filtración al vacío en un embudo Buchner, y se lavó con agua. El sólido se recogió y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar 12,4 g (100%) del compuesto del título.

Ejemplo 1d

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

Una solución del Ejemplo 1c (12,4 g, 32,6 mmol) en dioxano (140 mL) se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se agregó HCl 4M en dioxano (140 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró, y se enjuagó con más éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (11,23 g, 30,6 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido color beige.

Ejemplo 1e

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

Se agregó hidruro de sodio (0,875 g, 36,5 mmol, 1,46 g de una dispersión al 60% en aceite) a una solución en agitación del Ejemplo 1d (11,2 g, 30,4 mmol) en dimetilformamida (217 mL) bajo nitrógeno. Luego de 30 minutos, se agregó iodometano (2,27 mL, 36,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de agregar agua (250 mL) se formó un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se enjuagó con agua (50 mL) y se secó en un horno de vacío a 55 °C durante la noche para dar 11,2 g del compuesto del título (96%).

Ejemplo 1f

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

Una mezcla del Ejemplo 1e (152 mg, 0,40 mmol), ácido 2-fenoxifenilborónico (0,111 g, 0,520 mmol, 1,3 equivalentes), $Pd(PPh_3)_4$ (0,023 g, 5 mol%) y fluoruro de cesio (0,182 g, 1,2 mmol) en DME (3 mL) y metanol (1,5 mL) se calentó bajo condiciones de microondas (120 °C, 30 minutos). A esta mezcla se agregó carbonato de potasio (0,055 g, 0,40 mmol) y agua (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó nuevamente en el horno de microondas a 120 °C durante otras 2 horas. La capa orgánica se separó y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo). El material resultante se trituró con acetona y se filtró para dar 0,075 g del compuesto del título (59%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,50 (s, 3 H), 6,21-6,23 (m, 1 H), 6,88 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,99-7,04 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 5 H), 7,36-7,40 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H), 11,98 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 317 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

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

Ejemplo 2a

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

Método A:

El Ejemplo 1e (0,687 g, 1,802 mmol), ácido 2-fluoro-5-nitrofenilborónico (0,500 g, 2,70 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,104 g, 0,090 mmol) y carbonato de sodio (2,70 mL, 5,41 mmol) se combinaron en DME (7 mL) y agua (7 mL) en un tubo para microondas de 20 mL, se selló, se burbujeó con nitrógeno y se calentó bajo microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla se particionó entre EtAOc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos 0-100%) para dar 0,41 g (52%) del compuesto del título.

Método B:

El Ejemplo 1e (6,00 g, 15,7 mmol), ácido 2-fluoro-5-nitrofenilborónico (5,82 g, 31,5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,909 g, 0,787 mmol) y carbonato de sodio (3,34 g, 31,5 mmol) se

combinaron en tolueno (60 mL), etanol (15 mL) y agua (15 mL) y la mezcla se desgasificó y se dejó bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos 20-50%) para dar 6,95 g (61%) del compuesto del título.

Ejemplo 2b

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

Se combinaron fenol (0,094 g, 0,997 mmol), el Ejemplo 2a (0,4 g, 0,906 mmol) y carbonato de cesio (0,325 g, 0,997 mmol) en DMSO (4,53 mL) y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua y el pH se ajustó a pH 7. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol en diclorometano 0-4 %) dio 0,28 g (84%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,57 (s, 3 H) 6,28 - 6,34 (m, 1 H) 6,98 (d, J=9,12 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,54 Hz, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,40 - 7,49 (m, 3 H) 8,22 (dd, J=9,12, 2,78 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 12,07 - 12,11 (m, 1 H). MS (ESI+) m/z 362 $[M+H]^+$

Ejemplo 3

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

El Ejemplo 2b (0,25 g, 0,692 mmol), polvo de hierro (0,193 g, 3,46 mmol), y cloruro de amonio (0,056 g, 1,038 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (6 mL), etanol (6 mL) y agua (2 mL). La mezcla se calentó a 95 °C con agitación vigorosa durante 1,5 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite para eliminar los sólidos. El tapón se enjuagó repetidamente con metanol y tetrahidrofurano. El material filtrado se concentró y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol en diclorometano 1-4 %) para dar 0,21 g (82 %) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,43 (s, 3 H) 5,07 (s, 2 H) 6,22 - 6,25 (m, 1 H) 6,59 (dd, J=8,48, 2,71 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=7,80 Hz, 2 H) 6,74 (d, J=2,71 Hz, 1 H) 6,80 - 6,88 (m, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 3 H) 7,24 (t, J=2,71 Hz, 1 H) 11,91 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 362 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

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

Método A:

A una solución del Ejemplo 3 (0,125 g, 0,377 mmol) y trietilamina (0,131 mL, 0,943 mmol) en diclorometano (3,0 mL) se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (0,064

mL, 0,830 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de dioxano (5 mL) e hidróxido de sodio 1M (2 mL) y se calentó durante 1 hora a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se llevó a pH 7 con HCl 1 M y se particionó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol en diclorometano 0-4 %) para dar 0,20 g (77 %) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 6,23 - 6,30 (m, 1 H) 6,85 (d, J=7,46 Hz, 2 H) 6,99 (t, J=7,29 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 5 H) 7,39 (d, J=2,71 Hz, 1 H) 9,72 (s, 1 H) 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 410 $[M+H]^+$.

Método B:

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

Ejemplo 5

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

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

Ejemplo 6

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

Ejemplo 6a

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

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

Ejemplo 6b

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

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

Ejemplo 6c

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

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

Ejemplo 6d

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

El Ejemplo 6c (0,048 g, 0,091 mmol) y carbonato de potasio (0,044 g, 0,318 mmol) se combinaron en metanol (2 mL) y agua (0,200 mL) en un tubo para microondas de 2 mL, se selló, y se calentó bajo microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de

reacción se concentró y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua, ajustando el pH a 6 con HCl 1M. La capa orgánica se separó y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol en diclorometano 0-4 %) dio 0,018 g (53%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,05 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 6,25 - 6,30 (m, 1 H) 6,80 (d, J=7,46 Hz, 2 H) 6,96 (t, J=7,29 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 4 H) 7,56 (dd, J=8,65, 2,54 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=2,71 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,97 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 374 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

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

Ejemplo 7a

2-bromo-4-nitro-1-fenoxibenceno

Se combinaron 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (2,5 g, 11,4 mmol), fenol (1,28 g, 13,6 mmol), y carbonato de cesio (4,44 g, 13,6 mmol) en sulfóxido de dimetilo (140 mL) y se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y salmuera. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 7b

3-bromo-4-fenoxianilina

El Ejemplo 7a (3,43 g, 11,7 mmol), polvo de hierro (3,26 g, 58,4 mmol), y cloruro de amonio (1,25 g, 23,4 mmol) se combinaron en etanol (50 mL), tetrahidrofurano (50 mL), y agua (16,7 mL), y se calentó a 100 °C durante 2 hora. La mezcla de reacción se enfrió justo por debajo del reflujo, se filtró al vacío a través de tierra diatomea, la almohadilla de filtrado se lavó con metanol tibio (3x35 mL), y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se particionó entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo (3 x 125 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró por gravedad y luego se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 7c

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

El Ejemplo 7b (2,86 g, 10,8 mmol) y trietilamina (6,03 mL, 43,3 mmol) se agitaron en diclorometano (48,1 mL) a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de metansulfonilo (2,53 mL, 32,4 mmol) por goteo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregaron dioxano (24 mL) e hidróxido de sodio (10 % p/v, 12 mL, 0,427 mmol), y la solución se calentó a 70

°C durante 1 h. La solución se neutralizó hasta un pH de 7 con NH_4Cl acuoso saturado (200 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x125 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente acetato de etilo/hexano 0-25%) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 7d

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

El Ejemplo 6a (0,670 g, 1,564 mmol), el Ejemplo 7c (0,562 g, 1,643 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,036 g, 0,039 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (0,023 g, 0,078 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,03 g, 4,85 mmol) se combinaron y se roció con argón durante 30 minutos. Una solución de 4:1 dioxano/agua (10 mL total volume) se burbujeó con nitrógeno durante 30 minutos y se transfirió a través de una jeringa al recipiente de reacción bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo (Aldrich, 538086-100G) durante 45 minutos, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos 20-100%) dio 0,68 g (74 %) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,38 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 6,52 (d, J=3,39 Hz, 1 H) 6,82 (d, J=7,80 Hz, 2 H) 6,96 - 7,04 (m, 2 H) 7,19 - 7,28 (m, 4 H) 7,41 (d, J=8,14 Hz, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 3 H) 9,73 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 564 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

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

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

Ejemplo 9

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

Ejemplo 9a

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

Una mezcla del Ejemplo 1e (1,33 g, 3,5 mmol), ácido 5-(etoxicarbonil)-2-fluorofenilborónico (1,04 g, 4,9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,20 g, 5 mol%), y carbonato de sodio (0,742 g, 7,0 mmol) en tolueno (12 mL), etanol (3 mL) y agua (3 mL) se desgasificó y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos 20-50%) para dar 1,43 g (87%) del compuesto del título.

Ejemplo 9b

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

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

Ejemplo 10

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

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

Ejemplo 11

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

Ejemplo 11a

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

El Ejemplo 11a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando piridin-3-ol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 11b

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

El Ejemplo 11b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el Ejemplo 11a en lugar del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 11c

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

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

Ejemplo 12

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

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

Ejemplo 13

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

Ejemplo 13a

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

Una solución del Ejemplo 10 (0,24 g, 0,67 mmol) en diclorometano (10 mL) se trató con cloruro de oxalilo (0,17g, 1,33 mmol) y dimetilformamida (5 mg, 10 mol %). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,25 g, cuantitativo).

Ejemplo 13b

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

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

Ejemplo 14

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

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

Ejemplo 15

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

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

Ejemplo 16

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

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

Ejemplo 17

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

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

Ejemplo 18

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

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

Ejemplo 19

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

El Ejemplo 19 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13b, utilizando hidróxido de amonio acuoso en lugar de etilamina

para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,54 (s, 3H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,94 (d, J=8,54 Hz, 1H), 6,98-7,00 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,26 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,86 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 360,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

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

Ejemplo 20a

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

El Ejemplo 20a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1c, utilizando el Ejemplo 9b en lugar del Ejemplo 1b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 20b

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

El Ejemplo 20a (0,32 g, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se enfrió a 0 °C. A esta solución se agregó hidruro de aluminio y litio 1,0 N (0,59 mL, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con HCl 2,0 N (5 mL), y luego se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 50-100% para dar 0,08 g (39%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,49 (s, 3H), 4,54 (d, J=5,49 Hz, 2H), 5,21 (t, J=5,8 Hz, 1H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,94 (d, J=7,93 Hz, 2H), 6,97-7,01 (m, 2 H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,32 (dd, J=8,39, 2,29 Hz, 1H), 7,16 (d, J=1,83 Hz, 1H), 11,97 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 347,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21

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

El Ejemplo 21 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,13 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 6,26 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 5H), 7,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 12,02 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 424,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22

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

El Ejemplo 22 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando cloruro de dimetilsulfamoilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,74 (s, 6H), 3,48 (s, 3H), 6,28 - 6,23 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 2H), 7,06 - 6,93 (m, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 5H), 7,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,04 - 12,00 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 439,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

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

Ejemplo 23a

3-bromo-5-nitro-2-fenoxipiridina

Se combinaron fenol (0,416 g, 4,42 mmol), 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (Combi-Blocks, CAS [5470-17-7], 1 g, 4,21 mmol) y carbonato de cesio (1,372 g, 4,21 mmol) en DMSO (8 mL) y se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos 0-30 %) dio el compuesto del título (1,13 g, 91%).

Ejemplo 23b

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

El Ejemplo 23b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7d, utilizando el producto del Ejemplo 23a en lugar del producto del Ejemplo 7c y agitando a 60 °C durante 24 horas, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 23c

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

El Ejemplo 23c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 23b en lugar del producto del Ejemplo 2, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 23d

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

El Ejemplo 23d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el producto del Ejemplo 23c en lugar del producto del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título (0,035 g, 36%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,05 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 6,28 - 6,36 (m, 1 H) 7,10 (d, J=7,54 Hz, 2 H) 7,16 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,28

- 7,41 (m, 3 H) 7,48 (s, 1 H) 7,78 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 9,79 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 411,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

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

Ejemplo 24a

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

El Ejemplo 24a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7d, utilizando 1-bromo-2,3-difluoro-5-nitrobenceno (Oakwood Products) en lugar del producto del Ejemplo 7c, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 24b

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

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

Ejemplo 24c

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

El Ejemplo 24c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 24b en lugar del producto del Ejemplo 2, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 24d

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

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

Ejemplo 25

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

Ejemplo 25a

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

El Ejemplo 25a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2-hidroxibenzonitrilo en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 25b

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

El Ejemplo 25b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 25a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 25c

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

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

Ejemplo 26

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

Ejemplo 26a

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

El Ejemplo 26a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 4-fluorofenol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 26b

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

El Ejemplo 26b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 26a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 26c

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

El Ejemplo 26c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el producto del Ejemplo 26b en lugar del producto del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (s, 3H), 3,50 (s,

3H), 6,29 - 6,23 (m, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 7,14 - 6,96 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 12,02 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 428,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 27

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

Ejemplo 27a

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

El Ejemplo 27a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2,4-difluorofenol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 27b

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

El Ejemplo 27b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 27a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 27c

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

El Ejemplo 27b (50 mg, 0,136 mmol) y trietilamina (0,057 mL, 0,408 mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (9 mL). Se agregó cloruro de metansulfonilo (0,042 mL, 0,544 mmol) por goteo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró bajo presión reducida, se agregaron dioxano (5 mL) y hidróxido de sodio (10% p/v, 3 mL, 0,136 mmol) y la solución se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se neutralizó con NH_4Cl saturado (100 mL) hasta un pH de 8. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. La purificación mediante HPLC en fase reversa (C18, 10-100 % acetonitrilo/agua, 0,1 % TFA) dio 27,5 mg (45,4 %) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,01 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 6,29-6,23 (m, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 7,09 (td, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,14 (m, 5H), 9,70 (s, 1H), 12,04 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28

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

Ejemplo 28a

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

El Ejemplo 28a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando 1,3-dicloro-2-fluoro-5-nitrobenceno (0,176 g, 0,841 mmol) en lugar del producto del Ejemplo 6b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 28b

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

El Ejemplo 28b se preparó de acuerdo con los procedimientos usados para la preparación de Ejemplos 24b-24d, utilizando el Ejemplo 28a en lugar del producto del Ejemplo 24a, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,12 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 6,25 - 6,29 (m, 1 H) 6,63 (d, J=7,93 Hz, 2 H) 6,87 (t, J=7,34 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,39 (s, 2 H) 10,05 (s, 1 H) 12,04 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 444 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29

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

Ejemplo 29a

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

Se trató tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,046 g, 0,453 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) con hidruro de sodio (0,022g, 0,906 mmol, 0,036 g de dispersión al 60% en aceite) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta solución se agregó el Ejemplo 2a (0,1 g. 0,227 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar 0,055 g del compuesto del título.

Ejemplo 29b

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

Una mezcla del Ejemplo 29b (0,055g) y 10% paladio sobre carbono (0,050 g) en acetato de etilo (10 mL) se trató con un globo de hidrógeno durante la noche. El sólido se retiró mediante filtración. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 0,042 g del compuesto del título.

Ejemplo 29c

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

El Ejemplo 29c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el producto del Ejemplo 29b en lugar del producto del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45-1,51 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2), 3,56 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,45-4,49 (m, 1H), 6,20 (t, J=2,29 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,28-7,29 (m, 3H), 9,45 (s, 1H), 12,01 (s, 1H). (ESI+) m/z 418,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30

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

Una mezcla del Ejemplo 20b (0,04 g, 0,115 mmol), 1H-pirazol (0,016 g, 0,231 mmol), y trifenilfosfina (0,061 g, 0,231 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se agitó durante 2 minutos. A esta solución se agregó azodicarboxilato de di-*t*-butilo (DTBAD, 0,053 g, 0,231 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA 10-80%) para dar 0,006 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,49 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 5,21 (t, J=5,8 Hz, 1H), 6,17-6,18 (m, 1H), 6,28 (t, J=1,98 Hz, 1H), 6,86 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,02 (t, J=7,32 Hz, 4H), 7,22-7,29 (m, 5H), 7,39 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,47 (d, J=1,83 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,86 (d, J= 2,44 Hz, 1H), 11,97 (s, 1 H). (ESI+) m/z 397,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31

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

Ejemplo 31a

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

El Ejemplo 31a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando tetrahidrofuran-3-ol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 31b

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

El Ejemplo 31b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el producto del Ejemplo 31a en lugar del producto del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 31c

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

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

Ejemplo 32

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

Ejemplo 32a

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

El Ejemplo 32a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2-(trifluorometil)fenol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 32b

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

El Ejemplo 32b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 32a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 32c

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

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

Ejemplo 33

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

Ejemplo 33a

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

El Ejemplo 33a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 4-hidroxibenzonitrilo en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 33b

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

El Ejemplo 33b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 33a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 33c

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

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

Ejemplo 34

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

Ejemplo 34a

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

El Ejemplo 34a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2-cloro-4-fluorofenol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 34b

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

El Ejemplo 34b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 34a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 34c

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

El Ejemplo 34c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el producto del Ejemplo 34b en lugar del producto del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 6,29 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,05 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 462,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

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

Ejemplo 35a

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

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

Ejemplo 35b

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

Una solución del Ejemplo 35a (2,011 mL, 16,90 mmol), y carbonato de potasio (5,84 g, 42,3 mmol) en etanol (100 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se concentró y el residuo se particionó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexano 0-20%) dio el compuesto del título (4,84 g, 98%).

Ejemplo 35c

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

El Ejemplo 35c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7d, utilizando el producto del Ejemplo 35b en lugar del producto del Ejemplo 7c para dar el compuesto del título.

Ejemplo 35d

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

El Ejemplo 35c (0,4 g, 0,701 mmol), hidróxido de potasio (0,787 g, 14,02 mmol) y bromuro de cetiltrimetilamonio (0,013 g, 0,035 mmol) se combinaron en dioxano (10 mL) y agua (5 mL) y se calentó a 100 °C durante 3 horas, se enfrió y se particionó entre volúmenes iguales de acetato de etilo y agua (20 mL cada uno). El pH se ajustó a pH 2 por adición cuidadosa de HCl concentrado. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La trituración del residuo en hexano dio el compuesto del título (0,27 g, 98%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,52 (s, 3 H) 3,55 (s, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 6,14 - 6,21 (m, 1 H) 7,10 - 7,33 (m, 10 H) 11,97 (s, 1 H) 12,25 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 389,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36

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

Ejemplo 36a

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

Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (15 g, 68 mmol), 2,4-difluorofenol (7,82 ml, 82 mmol), y carbonato de cesio (26,7 g, 82 mmol) en sulfóxido de dimetilo (75 mL) se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron agua (1000 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (1000 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x200 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (22,5 g, cuantitativo).

Ejemplo 36b

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

Una mezcla del Ejemplo 36a (22,5 g, 68,2 mmol), polvo de hierro (19,04 g, 341 mmol), y cloruro de amonio (7,30 g, 136 mmol) en tetrahidrofurano (117 mL), etanol (117 mL), y agua (39,0 mL) se calentó bajo reflujo a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió justo por debajo del reflujo temperatura, se filtró a través de celite, y la almohadilla de filtrado se lavó con metanol tibio (3 x 50 mL). La solución resultante se concentró bajo presión reducida y luego se neutralizó a un pH de 8 con carbonato ácido de sodio saturado (150 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente acetato de etilo/hexano 0-15%) para dar el compuesto del título (16,8 g, 82% de rendimiento).

Ejemplo 36c

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

Una mezcla del Ejemplo 6a (5,0 g, 11,67 mmol), el Ejemplo 36b (3,85 g, 12,84 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,399 g, 1,366 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,321 g, 0,350 mmol), y fosfato de potasio (6,19 g, 29,2 mmol) en dioxano (50 mL) y agua (12,5 mL) se desgasificó y se llenó con nitrógeno varias veces. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 60 %) para dar el compuesto del título (4,40 g, 72,3 % de rendimiento)

Ejemplo 36d

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

Una solución del Ejemplo 36c (4,35 g, 8,34 mmol) en diclorometano (50 mL) se enfrió a 0 °C. A esta solución se agregó cloruro de etansulfonilo (2,37 mL, 25,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 80%) para dar el compuesto del título (5,34 g, 91 % de rendimiento).

Ejemplo 36e

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

Una mezcla del Ejemplo 36d (5,3 g, 7,5 mmol), hidróxido de potasio (8,43 g, 150 mmol), y bromuro de N,N,N-trimetilhexadecan-1-aminio (0,137 g, 0,375 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) y agua (30 mL) se calentó a 90 °C durante 16 horas. El tetrahidrofurano se retiró bajo presión reducida, y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó a pH =7 usando HCl 10%. La capa acuosa luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentró. El residuo se trituró con 20 mL de acetonitrilo para dar el compuesto del título (2,82 g, 82 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,11 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 6,27 - 6,22 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 - 6,93 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 9,77 (s, 1H), 12,04 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 460,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37

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

El Ejemplo 27b (50 mg, 0,136 mmol) y trietilamina (56,9 µL, 0,408 mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó cloruro de acetilo (11,6 µL, 0,163 mmol) por goteo y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron agua (25 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL), y la mezcla se extrajo con

CH_2Cl_2 (3x25 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por HPLC en fase reversa (C18, 10-100% acetonitrilo/agua, 0,1% TFA) dio 15 mg (28 %) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,04 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 6,29 6,23 (m, 1H), 7,08-6,85 (m, 3H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,07-11,96 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 410,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38

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

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

Ejemplo 39

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

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

Ejemplo 40

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

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

Ejemplo 41

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

Ejemplo 41a

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

El Ejemplo 41a se aisló como subproducto de la preparación del Ejemplo 20b.

Ejemplo 41b

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

Una mezcla del Ejemplo 41a (0,15 g, 0,3 mmol), cloruro de metansulfonilo (0,069 g, 0,6 mmol), y trietilamina (0,121 g, 1,2 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 20-40% para dar 0,105 g del producto del título.

Ejemplo 41c

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

Se trató 1,1-dióxido de 1,2-tiazolidina (0,031 g, 0,259 mmol) en dimetilformamida (1 mL) con hidruro de sodio 60% (0,012g, 0,518 mmol, 0,021 g de una dispersión al 60% en aceite). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. A esta solución se agregó el Ejemplo 41b (0,05 g, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó NaOH 2 N (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en 0,1% TFA agua 10-80%) para dar 0,025 g (64%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,21-2,25 (m, 2H), 3,15 (t, J=6,97 Hz, 2H), 3,23-3,27 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,25-6,26 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,34 (dd, J=8,39, 2,29, 1H), 7,48 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,00 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 450,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42

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

El Ejemplo 42 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 41c, utilizando pirrolidin-2,5-diona en lugar de 1,1-dióxido de 1,2-tiazolidina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,37-2,40 (m,

2H), 2,44-2,48 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 4,31 (d, J=5,8 Hz, 2H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,84 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,96 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,00 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 5H), 7,40 (d,J= 2,14, 1H), 8,40 (t, J=5,95 Hz, 1H), 11,98 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43

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

Ejemplo 43a

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

Una mezcla del Ejemplo 27b (0,1 g, 0,272 mmol), 3-clorocloruro de propan-1-sulfonilo (0,145 g, 0,817 mmol), y trietilamina (0,165 g, 1,633 mmol) en diclorometano (3 mL) se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se usó directamente para la siguiente reacción.

Ejemplo 43b

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

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

Ejemplo 44

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

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

Ejemplo 45

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

Ejemplo 45a

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

El Ejemplo 35d (0,18 g, 0,463 mmol) en tetrahidrofurano (4,63 mL) se trató con una gota de dimetilformamida y luego se agregó por goteo cloruro de oxalilo (0,122 mL, 1,390 mmol), durante veinte minutos y se concentró.

Ejemplo 45b

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

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

Ejemplo 46

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

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

Ejemplo 47

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

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

Ejemplo 48

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

Ejemplo 48a

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

El Ejemplo 48a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 3,4-difluorofenol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 48b

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

El Ejemplo 48b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 48a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 48c

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

El Ejemplo 48c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el producto del Ejemplo 48b en lugar del producto del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,28-6,23 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 6,97 (ddd, J = 11,9, 6,7, 3,0 Hz, 1H), 6,97 (ddd, J = 11,9, 6,7, 3,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41-7,19 (m, 5H), 9,78 (s, 1H), 12,03 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49

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

Ejemplo 49a

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

El Ejemplo 49a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2,4,6-trifluorofenol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 49b

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

El Ejemplo 49b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 49a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 49c

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

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

Ejemplo 50

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

Ejemplo 50a

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

El Ejemplo 50a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 9b, utilizando 2,4-difluorofenol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 50b

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

El Ejemplo 50b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 10, utilizando el Ejemplo 50a en lugar del Ejemplo 9b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 50c

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

El Ejemplo 50c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13a, utilizando el Ejemplo 50b en lugar del Ejemplo 10, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 50d

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

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

Ejemplo 51

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

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

Ejemplo 52

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

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

Ejemplo 53

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

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

Ejemplo 54

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

El Ejemplo 54 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13b, utilizando el Ejemplo 50c en lugar del Ejemplo 13a, y

pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo en lugar de etilamina, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33-1,40 (m, 9H), 1,74-1,83 (m, 1H), 2,01-2,0,3 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,93-4,07 (m, 1H), 6,24 (d, J=2,29 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,0-7,13 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,60 (d, J=16,2 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 565,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55

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

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

Ejemplo 56

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

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

Ejemplo 57

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

Ejemplo 57a

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

El Ejemplo 57a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando ciclohexanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 57b

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

El Ejemplo 57b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 57a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 57c

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

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

Ejemplo 58

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

Ejemplo 58a

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

El Ejemplo 58a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando ciclopentanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 58b

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

El Ejemplo 58b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 58a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 58c

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

El Ejemplo 58c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el producto del Ejemplo 58b en lugar del producto del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,43 (m, 6H), 1,88-1,70 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,78-4,70 (m, 1H), 6,16 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 9,39 (s, 1H), 11,97 (bs, 1H).MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59

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

Ejemplo 59a

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

El Ejemplo 59a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando 4,4-difluorociclohexanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 59b

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

El Ejemplo 59b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 59a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 59c

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

El Ejemplo 59c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el producto del Ejemplo 59b en lugar del producto del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,95-1,61 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,55-4,46 (m, 1H), 6,22-6,17 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 9,47 (s, 1H), 12,01 (bs, 1H).MS (ESI+) m/z 452,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 60

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

Ejemplo 60a

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

El Ejemplo 60a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando tetrahidro-2H-piran-3-ol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 60b

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

El Ejemplo 60b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el producto del Ejemplo 60a en lugar del producto del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 60c

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

El Ejemplo 60c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el producto del Ejemplo 60b en lugar del producto del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39-1,45 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,41-3,57 (m, 7H), 3,65-3,69 (m, 1H), 6,24-6,26 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 418,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61

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

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

Ejemplo 62

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

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

Ejemplo 63

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

Ejemplo 63a

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

El Ejemplo 63a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando fenilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 63b

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

El Ejemplo 63b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 63a en lugar del producto del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 63c

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

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

Ejemplo 64

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

El Ejemplo 64 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 27c, utilizando cloruro de 2-fluoroetansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, y eitando el paso de hidrólisis con hidróxido de sodio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,52 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 6,25-6,19 (m, 1H), 7,08-6,62 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 3H), 11,99-11,92 (m, 1H).MS (ESI+) m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65

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

El Ejemplo 65 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 27c, utilizando cloruro de metilsulfamoilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,50 (m, 3H solvent obscured), 3,52 (s, 3H), 6,28-6,22 (m, 1H), 7,08-6,86 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,39-7,21 (m, 5H), 9,65 (s, 1H), 12,02 (bs, 1H), MS (ESI+) m/z 461,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 66

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

El Ejemplo 66 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el producto del Ejemplo 31b en lugar del producto del Ejemplo 3, y cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,93-1,80 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H), 3,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,82 (dd, J

= 10,0, 4,5 Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 6,16 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 9,53 (s, 1H), 12,01 (bs, 1H), MS (ESI+) m/z 418,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 67

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

Ejemplo 67a

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

Se trató diisopropilamina (0,111 g, 1,102 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) con BuLi (2,5 M, 0,44 mL, 1,102 mmol) a -78 °C. La solución se agitó durante 20 minutos a -78 °C, y se calentó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se enfrió hasta -78 °C nuevamente. A esta solución se agregó N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletan-1,2-diamina (0,128 g, 1,102 mmol). Luego el se agregó Ejemplo 1e (0,30 g, 0,787 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) a la mezcla de reacción mediante cánulos bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, se calentó a 0 °C brevemente, y se enfrió hasta -78 °C. A esta suspensión se agregó carbonocloridato de etilo (0,205 g, 1,889 mmol) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente durante la noche. La mezcla luego se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 30-50% para dar 0,074 g del compuesto del título.

Ejemplo 67b

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

El Ejemplo 67b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1f, utilizando el Ejemplo 67a en lugar del Ejemplo 1e, y evitando el uso de carbonato de potasio, y luego se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA en agua 0,1% 10-100%), para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,50 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,80-6,82 (m, 3H), 7,00 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,02 Hz, 1H), 7,23-7,32 (m, 4H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,52 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H), 12,85 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 375 $(M+H)^+$.

Ejemplo 68

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

El compuesto del título se obtuvo como subproducto de la preparación del Ejemplo 67b. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,48 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 6,81-6,84 (m,

3H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,48 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 389 $(M+H)^+$.

Ejemplo 69

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

Ejemplo 69a

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

El Ejemplo 69a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2a (Método B), utilizando el Ejemplo 67a en lugar del Ejemplo 1e, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 69b

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

El Ejemplo 69b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando el Ejemplo 69a en lugar del Ejemplo 2a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 69c

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

El Ejemplo 69c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el Ejemplo 69b en lugar del Ejemplo 29a, y se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua 0,1 % 10-100%) para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,27 (q, J=7,12 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,93-7,03 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 12,86 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 404,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70

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

Ejemplo 70a

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

A una solución de etanol (15 mL) y éter (150 mL) se agregaron 5-bromo-2-metoxi-4-metil-3-nitropiridina (14,82 g, 60 mmol), oxalato de dietilo (13,15 g, 90 mmol), y etóxido de potasio (6,06 g, 72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 24 horas. Durante la reacción, el recipiente se agitó manualmente varias veces. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo

con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 10-20% para dar 9,5 g del compuesto del título (rendimiento 46%).

Ejemplo 70b

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

Una mezcla Ejemplo 70a (9,5 g, 27,4 mmol) y hierro (7,64 g, 137 mmol) en etanol (60 mL) y ácido acético (60 mL) se calentó a 100 °C durante 1 hora. La solución pasó de color rojo a gris. El sólido se retiró por filtración, y luego se lavó con más acetato de etilo. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida hasta un 20% del volumen original, y se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 20-40% para dar 6,05g del compuesto del título.

Ejemplo 70c

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

El Ejemplo 70b (0,88 g, 2,94 mmol) en dimetilformamida (15 mL) se trató con hidruro de sodio 60% (0,106 g, 4,41 mmol, 0,117 g de una dispersión al 60% en aceite). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución se agregó bromuro de bencilo (0,59 g, 3,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas. Se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 20-40% para dar 1,07 g del compuesto del título.

Ejemplo 70d

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

El Ejemplo 70d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1d, utilizando el Ejemplo 70c en lugar del Ejemplo 1c, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 70e

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

El Ejemplo 70e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1e, utilizando el Ejemplo 70d en lugar del Ejemplo 1d, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 70f

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

El Ejemplo 70f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2a (Método B), utilizando el Ejemplo 70e en lugar del Ejemplo 1e, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 70g

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

El Ejemplo 70g se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando el Ejemplo 70f en lugar del Ejemplo 2a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 70h

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

El Ejemplo 70h se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el Ejemplo 70g en lugar del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 70i

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

El Ejemplo 70i se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el Ejemplo 70h en lugar del Ejemplo 3, salvo que se utiliza NaOH 1 M, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 70j

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

Una mezcla del Ejemplo 70i (0,53 g, 0,816 mmol), anisol (0,176 g, 1,631 mmol), y H_2SO_4 concentrado (0,5 mL) en TFA (10 mL) se calentó a 90 °C durante 4 horas. El exceso de TFA se retiró bajo presión reducida, y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar 0,48 g del compuesto del título. El material crudo se usó directamente para la siguiente reacción.

Ejemplo 70k

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

El Ejemplo 70j (0,4 g, 0,858 mmol) en dioxano (5 mL) se trató con NaOH 2,0 N (1,72 mL, 3,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre agua (100 mL). Luego de la adición de HCl concentrado (1 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar 0,36 g (93%) del compuesto del título. Una pequeña cantidad de la muestra se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua 0,1%10-70%) para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 6,81 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 12,62 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 13,00 (s, br, 1H). MS (ESI+) m/z 454,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 71

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

El Ejemplo 70k (0,2 g, 0,441 mmol) en etanol (10 mL) se trató con H_2SO_4 concentrado (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. El solvente se eliminó, y el material restante se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar 0,19 g del compuesto del título. Una pequeña cantidad de producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar producto limpio para su ensayo biológico. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,26 (q, J=7,22 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 12,86 (s, 1H). (ESI+) m/z 482,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72

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

Ejemplo 72a

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

El Ejemplo 72a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13a, utilizando el Ejemplo 70k en lugar del Ejemplo 10, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 72b

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

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

Ejemplo 73

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

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

Ejemplo 74

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

Ejemplo 74a

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

Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (5,0 g, 27,9 mmol) e hidróxido de amonio (55 mL, 1412 mmol) se calentó a 150 °C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 40% para dar 3,85 g (87%) del compuesto del título.

Ejemplo 74b

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

Una mezcla del Ejemplo 74a (2,12 g, 13,3 mmol) y N-iodosuccinimida (5,38 g, 23,9 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 20-40% para dar 3,27 g (86%) del compuesto del título.

Ejemplo 74c

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

Una mezcla del Ejemplo 74b (0,59 g, 2,1 mmol), ácido pirúvico (0,546 g, 6,2 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0,695 g, 6,2 mmol), y acetato de paladio(II) (0,046 g, 10 mol%) en dimetilformamida (8 mL) se desgasificó y se llenó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción luego se calentó a 105 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró en acetato de etilo en hexanos 30% para dar 0,25 g (53%) del compuesto del título.

Ejemplo 74d

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

El Ejemplo 74c (0,45 g, 2,0 mmol) en etanol (15 mL) se trató con ácido sulfúrico concentrado (1 mL). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró para dar 0,45 g (89%) del compuesto del título.

Ejemplo 74e

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

Una solución del Ejemplo 74d (0,41 g, 1,6 mmol) en dimetilformamida (15 mL) se trató con hidruro de sodio 60% (0,096 g, 2,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y luego se trató con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,40 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó durante 2 horas. Se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos

veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 20% para dar 0,50 g (81%) del compuesto del título.

Ejemplo 74f

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

El Ejemplo 74f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2a (Método B), utilizando el Ejemplo 74e en lugar del Ejemplo 1e, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 74g

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

Una mezcla del Ejemplo 74f (0,26 g, 0,53 mmol), fenol (0,060 g, 0,64 mmol) y carbonato de cesio (0,21 g, 0,63 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 mL) se calentó a 110 °C durante 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo luego se trató con 15 mL de etanol y 1 mL de H_2SO_4 concentrado. La mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 40-80% para dar 0,14 g (61 %) del compuesto del título.

Ejemplo 74h

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

El Ejemplo 74h se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el Ejemplo 74g en lugar del Ejemplo 29a, y etanol en lugar de acetato de etilo, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (t, J=7,02 Hz, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,28 (q, J=7,22 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,65 (d, J=7,33 Hz, 2H), 6,74 (dd, J=8,85, 2,75 Hz, 1H), 6,79 (t, J=2,75 Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,32 Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 13,37 (br s, 1H). MS (ESI+) m/z 405,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 75

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

El Ejemplo 75 se obtuvo como subproducto de la preparación del Ejemplo 74h. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (t, J=7,17 Hz, 3H), 1,30 (t, J=7,02 Hz, 3H), 3,03-3,08 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,29 (q, J=7,02 Hz, 2H), 5,71 (t, J=5,19 Hz, 1H), 6,65 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,72-6,74 (m, 2H), 6,87 (t, J=7,32 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,99 (d, J=9,16 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 13,47 (br s, 1H). MS (ESI+) m/z 433,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76

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

El Ejemplo 76 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el Ejemplo 75 en lugar del Ejemplo 3, salvo que se utilizó NaOH, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (t, J=7,02 Hz, 3H), 1,30 (t, J= 7,17 Hz, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,67-3,72 (m, 5H),4,23 (q, J=7,22 Hz, 2H), 6,93 (d, J=7,93 Hz, 2H), 6,99 (d, J= 2,14 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,85 (d, J=2,75 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 511,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77

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

El Ejemplo 77 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el método A del Ejemplo 4, utilizando el Ejemplo 74h en lugar del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,04 (s, 3H), 3,66 (s, 3H),6,39-6,40 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,14 (d, J= 8,85 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,43 (d, J=2,75 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 13,35 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 455,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78

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

Ejemplo 78a

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

El Ejemplo 78a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13a, utilizando el Ejemplo 77 en lugar del Ejemplo 10, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 78b

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

El Ejemplo 78b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13b, utilizando el Ejemplo 78a en lugar del Ejemplo 13a, e hidróxido de amonio acuoso en lugar de etilamina, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,85 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 12,95 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 454,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79

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

El Ejemplo 79 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13b, utilizando el Ejemplo 78a en lugar del Ejemplo 13a, y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina en lugar de etilamina, respectivamente, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,67-2,80 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,49 (br, 8 H), 3,67 (s, 3H), 6,82 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 8,50-8,52 (m, 1H), 9,85 (s, 1H), 13,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 580,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 80

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

Ejemplo 80a

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

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

Ejemplo 80b

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

El Ejemplo 80a (0,1 g, 0,435 mmol) en ácido acético (5 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 0,071 g del compuesto del título.

Ejemplo 80c

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

El Ejemplo 80c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 74e, utilizando el Ejemplo 80b en lugar del Ejemplo 74c, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 80d

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

El Ejemplo 80d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2a (Método B), utilizando el Ejemplo 80c en lugar del Ejemplo 1e, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 80e

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

El Ejemplo 80e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando el Ejemplo 80d en lugar del Ejemplo 2a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 80f

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

El Ejemplo 80f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el Ejemplo 80e en lugar del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 80g

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

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

Ejemplo 81

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

El Ejemplo 81 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13b, utilizando el Ejemplo 78a en lugar del Ejemplo 13a, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (t, J=7,17 Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,27-3,30 m, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 2H), 6,97-7,01 (m,

1H), 7,12 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 8,44 (t, J=5,34 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 12,97 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 482,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 82

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

El Ejemplo 82 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1f, utilizando el Ejemplo 80b en lugar del Ejemplo 1e, salvo que se utilizó carbonato de potasio, y luego se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA en agua 0,1% 10-100%), para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,70 (s, 3H), 6,36-6,37 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,41 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,56 (dd, J=7,63, 1,83 Hz, 1H), 12,65 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 318,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83

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

El Ejemplo 83 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13b, utilizando el Ejemplo 78a en lugar del Ejemplo 13a, y N-metiletanamina en lugar de etilamina, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (br, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,45 (br, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,88 (d, J=7,93 Hz, 2H), 7,01 (t, J= 7,32 Hz, 1H), 7. 12 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,43 (d, J=2,75 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 13,01 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 496,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84

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

A una mezcla del Ejemplo 33b (50 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,043 g, 0,42 mmol) en diclorometano (4 mL) se agregó por goteo cloruro de etansulfonilo (0,072 g, 0,56 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregaron dioxano (4 mL) e hidróxido de sodio (10% p/v, 3 mL, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) hasta un pH de 7. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo/agua, TFA 0,1% 10-100%) para dar el compuesto del título (22 mg, 35%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 7,77 (s, 1

H) 7,74 (d, *J* = 8,82 Hz, 2 H) 7,42 (d, *J* = 2,37 Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 3 H) 7,18 (s, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 6,83 (d, *J* = 8,82 Hz, 2 H) 6,23 - 6,28 (m, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 3,15 (q, *J* = 7,35 Hz, 2 H) 1,21 - 1,29 (m, 3 H). MS (ESI+) m/z 467,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85

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

Ejemplo 85a

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

El Ejemplo 85a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 1-fluoro-4-(metilsulfonil)-2-nitrobenceno en lugar del Ejemplo 2a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 85b

5-(metilsulfonil)-2-fenoxianilina

El Ejemplo 85b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando 85a en lugar del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 85c

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

El Ejemplo 85b (0,27 g, 1,025 mmol) en dioxano (1 mL) se trató con HCl concentrado (6 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A esta solución se agregó nitrito de sodio (0,085 g, 1,23 mmol) en agua (1 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante otra hora. A esta solución se agregó ioduro de potasio (0,34 g, 1,051 mmol) en agua (2 mL). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con más acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 10-30% para dar 0,28 g del producto del título.

Ejemplo 85d

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

El Ejemplo 85d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1f, utilizando 85c en lugar del Ejemplo 1e, y Ejemplo 6a en lugar de ácido 2-fenoxifenilborónico, y luego se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo/TFA en agua 0,1%10-100%), para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,29-6,30 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,20 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,30 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m,

3H), 7,88 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 8,00 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,07 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 395,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86

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

Ejemplo 86a

5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonamida

Se enfrió cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (8,2 g) en metanol (20 mL) a 0 °C. A esta solución se agregó NH_3 en metanol 7N (80 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a baja temperatura, y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El sólido se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice para dar 4,2 g de el producto limpio.

Ejemplo 86b

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

El Ejemplo 86b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando 86a en lugar del Ejemplo 2a, y tetrahidrofuran-3-ol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 86c

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

El Ejemplo 86c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1f, utilizando 86b en lugar del Ejemplo 1e, y Ejemplo 6a en lugar de ácido 2-fenoxifenilborónico, y luego se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA en agua 0,1% 10-100%), para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91-1,97 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,76 (m, 3H), 3,92-3,95 (m, 1H), 5,63-5,66 (m, 1H), 6,19-6,21 (m, 1H), 7,34 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 8,14 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,54 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,11 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 391,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 87

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

El Ejemplo 87 se obtuvo como subproducto de la preparación del Ejemplo 86c. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93-1,98 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,48 (d, J= 5,19 Hz, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,67-3,78 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 1H), 5,65-5,67 (m, 1H), 6,19 (t, J=2,29

Hz, 1H), 7,33 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,55 (q, J=4,88 Hz, 1H), 8,06 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,51 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,13 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 405,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 88

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

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

Ejemplo 88a

A una solución fría (-78 °C, baño de hielo seco/acetona) del Ejemplo 1e (0,2 g, 0,525 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se agregó una solución recién preparada de di-isopropilamida de litio (1,2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Una solución de iodo (0,054 ml, 1,049 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se agregó a -78 °C. El baño de frío se retiró, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado (20 mL). La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1-100%). El material recuperado se purificó adicionalmente por HPLC en fase reversa (C18, acetonitrilo en TFA/agua 0,1% 10-100%) para dar el compuesto del título (55 mg, 21%).

Ejemplo 88b

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

Una mezcla del Ejemplo 88a (0,1g, 0,197 mmol), ácido fenilborónico (0,024 g, 0,197 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,011g, 0,0096 mmol), y carbonato ácido de sodio (0,041 g, 0,493 mmol) en dimetilformamida (2 mL) y agua (0,6 mL) se calentó a 85 °C durante 4 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 30% para dar 0,084 g del compuesto del título.

Ejemplo 88c

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

El Ejemplo 88c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1f, utilizando 88b en lugar del Ejemplo 1e, y luego se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA en agua 0,1% 10-100%), para dar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,53 (s, 3H), 6,67 (d, J=1,22 Hz, 1H), 6,93 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 5H), 7,36-7,43 (m, 3H),

7,56 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H), 7,89 (d, J=7,32 Hz, 1H), 12,31 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 393,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 89

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

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

Ejemplo 90

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

Ejemplo 90a

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

El Ejemplo 90a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7a, utilizando 4-hidroxibenzonitrilo en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 90b

4-(4-amino-2-bromofenoxi)benzonitrilo

A una botella de presión de acero inoxidable de 250 mL se agregaron Ejemplo 90a (3,21 g, 10,1 mmol), óxido de platino (IV) (0,642 g, 2,83 mmol) y tetrahidrofurano (70 mL) bajo una corriente de nitrógeno. El recipiente de la reacción se cargó con hidrógeno hasta 30 psi y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se filtró a través de una membrana de Nylon. El material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 1:1) para dar el compuesto del título (1,75 g, 60% de rendimiento).

Ejemplo 90c

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

Una mezcla de ejemplo 90b (1,75 g, 6,05 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,07 g, 12,1 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (0,159 g, 0,545 mmol), acetato de potasio (1,31 g, 13,3 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,166 g, 0,182 mmol) en dioxano (30 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo

se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,0 g, 98% de rendimiento).

Ejemplo 90d

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

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

Ejemplo 90e

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

El Ejemplo 90e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4, Método A, utilizando cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, y Ejemplo 90d en lugar del Ejemplo 3, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 - 12,05 (m, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H) 7,43 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 4 H) 6,86 - 6,93 (m, 2 H) 6,22 (dd, J = 2,75, 2,14 Hz, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 3,16 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 1,25 (t, J = 7,32 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 449,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 91

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

Ejemplo 91a

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

El Ejemplo 91a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando tetrahidrofuran-3-ol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 91b

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

El Ejemplo 91b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el Ejemplo 91a en lugar del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 91c

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

A una mezcla del Ejemplo 91b (80,0 mg, 0,246 mmol) y trietilamina (74,6 mg, 0,738 mmol) en diclorometano (4 mL) se agregó por goteo cloruro de 2-fluoroetansulfonilo (144 mg, 0,984 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua 0,1% 10-80%) para dar el compuesto del título (7,0 mg, 6,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,54 (bs, 1H), 7,45 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 3,1, 8,8 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 2,0, 2,7 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,85-3,62 (m, 8H), 2,97 (bs, 1H), 2,24-1,85 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 436,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 92

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

El Ejemplo 92 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4, (Método A), utilizando el Ejemplo 91b en lugar del Ejemplo 3 y utilizando cloruro de propan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,63 (bs, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,46 6,35 (m, 2H), 4,88 (bs, 1H), 4,01 3,66 (m, 7H), 3,12 3,03 (m, 2H), 2,2 (bs, 1 H), 2,19 1,80 (m, 4H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 93

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

El Ejemplo 93 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4, (Método A), utilizando el Ejemplo 33b en lugar del Ejemplo 3 y utilizando cloruro de propan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 12,03 (bs, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32-7,17 (m, 4H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 2H), 1,92-1,65 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 463,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 94

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

Ejemplo 94a

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

El Ejemplo 94a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2,4,6-trifluorofenol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 94b

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

El Ejemplo 94b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el Ejemplo 94a en lugar del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 94c

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

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

Ejemplo 95

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

Ejemplo 95a

3-nitro-4-fenoxibencensulfonamida

Se trató fenol (1,282 g, 13,63 mmol) en dimetilformamida (20 mL) con hidruro de sodio 60% (0,545 g, 13,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta solución se agregó 4-fluoro-3-nitrobencensulfonamida (0,75 g, 3,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexanos 1:1) sobre gel de sílice para dar 0,96 g del producto del título.

Ejemplo 95b

3-amino-4-fenoxibencensulfonamida

El Ejemplo 95b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando 95a en lugar del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 95c

3-iodo-4-fenoxibencensulfonamida

El Ejemplo 95c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 85c, utilizando 95b en lugar del Ejemplo 85b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 95d

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

Una mezcla del Ejemplo 6a (0,086 g, 0,20 mmol), el Ejemplo 95c (0,083 g, 0,22 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,012 g, 5 mol%) y fluoruro de cesio (0,091 g, 0,6 mmol) en dimetoxietano (2 mL) y metanol (1 mL) se calentó bajo condiciones de microondas (110 °C, 30 minutos). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua 0,1% 10-100%) para dar el compuesto del título (48 mg, 61% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 5H), 7,16 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 3H), 6,28 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 396,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 96

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

Ejemplo 96a

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

Una mezcla del Ejemplo 86a (0,136 g, 0,5 mmol) y ciclohexanamina (0,198 g, 2,0 mmol) en dioxano (2 mL) se calentó bajo condiciones de microondas (140 °C, 1 hora). El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (3:2 acetato de etilo/hexanos) sobre gel de sílice para dar 0,164 g del producto del título.

Ejemplo 96b

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

El Ejemplo 96b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 96a en lugar del Ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,38 (d, J =

2,44 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 6,04 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,81-1,82 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 3H), 1,01-1,33 (m, 5H) MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 97

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

El Ejemplo 97 se aisló como producto minoritario durante la preparación del Ejemplo 96b. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (q, J = 4,88 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,42 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 1,80-1,82 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 3H), 1,01-1,33 (m, 6H) MS (ESI+) m/z 416,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98

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

A una mezcla del Ejemplo 94b (76,3 mg, 0,198 mmol) y trietilamina (60,1 mg, 0,594 mmol) en diclorometano (4 mL) se agregó por goteo cloruro de metilsulfamoilo (103 mg, 0,792 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se mezcló con dioxano (5 mL) y hidróxido de sodio acuoso 1M (3 mL, 0,2 mmol) y se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en TFA/agua 0,1% 10-80%) para dar el compuesto del título (11 mg, 11% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 6H), 7,32-7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,57 (bs, 3H), 2,35 (d, J = 4,9 Hz, 3H).). MS (ESI+) m/z 479,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 99

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

Ejemplo 99a

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

A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (231 mg, 2,265 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó hidruro de sodio (181 mg, 4,53 mmol) en porciones.

Luego de agitar durante 10 minutos, se agregó el Ejemplo 2a (500 mg, 1,133 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se detuvo con solución saturada de cloruro de amonio (10 mL), se diluyó con cloruro de sodio acuoso 50% (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (75 mL, 2 X 50 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, metanol en diclorometano 0,5-4%) para dar el compuesto del título (220 mg, 52,6% de rendimiento).

Ejemplo 99b

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

El Ejemplo 99b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el Ejemplo 99a en lugar del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 99c

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

El Ejemplo 99c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 99b en lugar del Ejemplo 3 y cloruro de propan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo salvo que la mezcla de reacción inicialmente se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante 1 hora en presencia de hidróxido de sodio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,14 (s, 2H), 6,19 (t, J = 2,37 Hz, 1H), 4,39-4,53 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,39-1,54 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,46 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 100

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

A una solución del Ejemplo 99b (43,2 mg, 0,127 mmol) en diclorometano (2 mL) se agregó cloruro de 2,2,2-trifluoroetansulfonilo (0,015 mL, 0,140 mmol) y trietilamina (0,053 mL, 0,382 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, metanol en diclorometano 0,5-5%) para dar el compuesto del título (20,8 mg, 33,7% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,14-7,20 (m, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 3H),

3,52-3,68 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,39-1,57 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 486,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 101

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

Ejemplo 101a

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

El Ejemplo 101a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 99a, utilizando 4,4-difluorociclohexanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 101b

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

El Ejemplo 101b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el Ejemplo 101a en lugar del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 101c

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

El Ejemplo 101c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 101b en lugar del Ejemplo 3 y cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo salvo que la mezcla de reacción inicialmente se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante 1 hora en presencia de hidróxido de sodio para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,24-7,34 (m, J = 4,36 Hz, 3H), 7,17 (s, 2H), 6,15-6,23 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,49-3,61 (m, 3H), 3,05 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 1,62-1,88 (m, 8H), 1,22 (t, J = 7,34 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 466,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 102

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

El Ejemplo 102 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 101b en lugar del Ejemplo 3 y cloruro de propan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo salvo que la mezcla de reacción inicialmente se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante 1 hora en presencia de hidróxido de sodio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,17 (s, 2H), 6,14-6,22 (m, 1H), 4,44-4,56 (m, J = 2,78 Hz, 1H), 3,51-3,57 (m, 3H),

2,96-3,08 (m, 2H), 1,61-1,89 (m, 10H), 0,95 (t, J = 7,54 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 480,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 103

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

El Ejemplo 103 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 100, utilizando el Ejemplo 101b en lugar del Ejemplo 99b, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,19 (s, 2H), 6,17-6,24 (m, 1H), 4,36-4,60 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,60-1,88 (m, J = 4,07 Hz, 8H). MS (ESI+) m/z 520,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 104

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

El Ejemplo 104 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 100, utilizando el Ejemplo 101b en lugar del Ejemplo 99b y cloruro de metilsulfamoilo en lugar de cloruro de 2,2,2-trifluoroetansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,98 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,06-7,17 (m, 3H), 6,15-6,24 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,59-1,86 (m, 8H). MS (ESI+) m/z 467,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105

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

Ejemplo 105a

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

El Ejemplo 105a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 99a, utilizando tetrahidro-2H-piran-3-ol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 105b

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

El Ejemplo 105b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29b, utilizando el Ejemplo 105a en lugar del Ejemplo 29a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 105c

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

El Ejemplo 105c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 105b en lugar del Ejemplo 3 y cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo salvo que la mezcla de reacción inicialmente se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante 1 hora en presencia de hidróxido de sodio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 6,23 (t, *J* = 2,18 Hz, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 3,67 (dd, *J* = 11,70, 2,58 Hz, 1H), 3,37-3,59 (m, 6H), 3,04 (q, *J* = 7,54 Hz, 2H), 1,85-2,00 (m, 1H), 1,51-1,73 (m, 2H), 1,33-1,49 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,34 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 106

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

El Ejemplo 106 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 105b en lugar del Ejemplo 3 y cloruro de propan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo salvo que la mezcla de reacción inicialmente se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante 1 hora en presencia de hidróxido de sodio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,23 (t, *J* = 2,18 Hz, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 3,67 (dd, *J* = 11,50, 2,78 Hz, 1H), 3,36-3,59 (m, 6H), 2,96-3,07 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 1H), 1,52-1,79 (m, 4H), 1,32-1,50 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,54 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 107

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

El Ejemplo 107 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 100, utilizando el Ejemplo 105b en lugar del Ejemplo 99b, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, *J* = 1,59 Hz, 2H), 6,26 (t, *J* = 2,38 Hz, 1H), 4,43 (q, *J* = 9,92 Hz, 2H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 11,50, 2,38 Hz, 1H), 3,39-3,59 (m, 6H), 1,86-2,01 (m, 1H), 1,53-1,73 (m, 2H), 1,36-1,49 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 486,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 108

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

El Ejemplo 108 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 100, utilizando el Ejemplo 105b en lugar del Ejemplo 99b y cloruro de metilsulfamoilo en lugar de cloruro de 2,2,2-trifluoroetansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,99 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, *J* = 2,54, 2,54 Hz, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,22-6,27 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 1H), 3,65 (dd, *J* = 11,53, 2,37 Hz, 1H), 3,37-3,59 (m, 6H), 2,50-2,53 (m, *J* = 1,70 Hz, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,50-1,71 (m, 2H), 1,35-1,47 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 433,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 109

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

El Ejemplo 109 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 99b en lugar del Ejemplo 3 y cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo salvo que la mezcla de reacción inicialmente se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante 1 hora en presencia de hidróxido de sodio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,14 (s, 2H), 6,19 (t, *J* = 2,37 Hz, 1H), 4,39-4,53 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,39-1,54 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,46 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 432,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 110

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

Ejemplo 110a

5-bromo-6-cloro-N,N-dimetilpiridin-3-sulfonamida

Se trató cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (1,455 g, 5 mmol) en metanol (20 mL) con 2,0 N dimetilamina (6,25 mL, 12,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó, y el sólido se lavó con agua varias veces. El sólido luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 15% para dar 0,8 g del compuesto del título.

Ejemplo 110b

5-bromo-N,N-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 110b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando 110a en lugar del Ejemplo 2a, y tetrahidrofuran-3-ol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 110c

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

El Ejemplo 110c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 110b en lugar del Ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 6,17 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,38, 4,58 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,07 Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,69 (s, 6H), 2,54-2,56 (m, 5H), 2,17-2,24 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 419,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 111

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

Ejemplo 111a

5-bromo-6-(fenilamino)piridin-3-sulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 86a (0,136 g, 0,5 mmol), anilina (0,186 g, 2,0 mmol), e hidruro de sodio 60% (0,12 g, 3,0 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó y se calentó a 60 °C durante 16 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 2:3) para dar 0,095 g del producto del título.

Ejemplo 111b

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

El Ejemplo 111b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 111a en lugar del Ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 5H), 6,99 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 396,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 112

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

El Ejemplo 112 se aisló como producto minoritario durante la preparación del Ejemplo 111b. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,34-

7,37 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,00 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,46 (d, J = 4,88 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 410,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113

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

El Ejemplo 33b (50 mg, 0,140 mmol) y trietilamina (42,6 mg, 0,421 mmol) se combinaron en diclorometano (4 mL). Se agregó cloruro de 2-fluoroetansulfonilo (82 mg, 0,561 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se extrajo con cloruro de sodio acuoso saturado, se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. . El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo/agua, 0,1% TFA 10-100%) para dar el compuesto del título (1,4 mg, 2% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,98-11,92 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,25 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82-6,70 (m, 4H), 6,24-6,13 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H) 3,45 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 467,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 114

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

El Ejemplo 114 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 91c, utilizando el Ejemplo 94b en lugar del Ejemplo 91b, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00-11,94 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,63-6,47 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 6,3, 5,7, 6,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,3, 6,0 Hz, 2H), 3,55 (bs, 3H). MS (ESI+) m/z 496,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 115

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

El Ejemplo 115 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 27c, utilizando cloruro de propan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (bs, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 4H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,13-6,94 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,24 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,13-3,04 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 474,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 116

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

Una solución del Ejemplo 50b (24 mg, 0,06 mmol) en un vial de 4 mL se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (1,0 mL), y luego se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (65 μL, 0,48 mmol). Se tapó y se colocó en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego, se agregó una solución de pirimidin-2-amina (9 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0,3 mL), seguida por una solución de 4-(dimetilamino)piridina (37 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0,5 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas, se enfrió, y se concentró hasta secar. Los residuos se disolvieron en DMSO/MeOH 1:1 y se purificó mediante HPLC en fase reversa (acetonitrilo en TFA en agua 10,1% 0-80%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O ,Temp=25 °C) δ ppm 8,73 (d, *J* = 4,88 Hz, 2 H) 8,09 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 7,95 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,27 (t, *J* = 4,88 Hz, 1 H) 7,11 - 7,17 (m, 1 H) 6,90 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 6,32 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H); (ESI) m/z 474 $(M+H)^+$.

Ejemplo 117

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

El Ejemplo 117 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando clorhidrato de 2,6-dimetoxipiridin-3-amina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O ,Temp=25 °C)δ ppm 8,08 (d, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J* = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 7,74 - 7,78 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 6,91 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,43 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 6,29 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,88 (d, *J* = 9,46 Hz, 6 H) 3,60 (s, 3 H); (ESI) m/z 533 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118

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

El Ejemplo 118 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando 1H-indazol-6-amina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O ,Temp=25 °C)δ ppm 8,22 (s, 1 H) 8,12 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,97 (dd, *J* = 8,54, 2,44 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 3 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 6,93 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,31 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,61 (s, 3 H); (ESI) m/z 512 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119

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

El Ejemplo 119 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando piperazin-1-il(pirrolidin-1-il)metanona en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O ,Temp=25 °C) δ ppm 7,51 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 - 7,34 (m, *J* = 2,90, 2,90 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,87 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,28 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 3,56 - 3,58 (m, 4 H) 3,40 - 3,55 (m, 2 H) 3,18 - 3,33 (m, *J* = 6,41, 6,41 Hz, 8 H) 1,75 (t, *J* = 6,26 Hz, 4 H); (ESI) m/z 562 $(M+H)^+$.

Ejemplo 120

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

El Ejemplo 120 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando N^1,N^1-dimetilbencen-1,4-diamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O ,Temp=25 °C) δ ppm 8,09 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 9,16 Hz, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,26 (d, *J* = 8,85 Hz, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 6,92 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,29 (d, *J* = 3,05 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,06 (s, 6 H); (ESI) m/z 515 $(M+H)^+$.

Ejemplo 121

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

El Ejemplo 121 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando piridin-4-ilmetanamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O ,Temp=25 °C) δ ppm 8,79 (d, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 8,05 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 3 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 6,91 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,28 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); (ESI) m/z 487 $(M+H)^+$.

Ejemplo 122

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

El Ejemplo 122 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O,Temp=25 °C) δ ppm 7,91 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 7,32 - 7,36 (m, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,86 (d, *J*

= 8,54 Hz, 1 H) 6,27 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,33 - 3,46 (m, 6 H) 2,19 (t, *J* = 8,09 Hz, 2 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H); (ESI) m/z 507 $(M+H)^+$.

Ejemplo 123

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

El Ejemplo 123 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O Temp=25 °C)δ ppm 7,98 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 (d, *J* = 3,05 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,86 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,26 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,58 - 3,60 (m, 3 H) 3,27 (s, 2 H) 1,11 (s, 6 H); (ESI) m/z 468 $(M+H)^+$.

Ejemplo 124

4-(2,4-difluorofenoxi)-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

El Ejemplo 124 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etanamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 7,93 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J* = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,30 - 7,33 (m, 2 H) 7,26 - 7,30 (m, 1 H) 7,24 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,03 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 6,86 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,72 (dd, *J* = 8,85, 2,44 Hz, 1 H) 6,24 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 3,53 (t, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 2,92 (t, *J* = 7,32 Hz, 2 H); (ESI) m/z 569 $(M+H)^+$.

Ejemplo 125

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

El Ejemplo 125 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando (3,4-difluorofenil)metanamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C)δ ppm 8,00 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,87 (dd, *J* = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 7,26 - 7,46 (m, 6 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 6,88 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,26 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 4,45 (s, 2 H) 3,58 (s, 3 H); (ESI) m/z 522 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126

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

El Ejemplo 126 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando (4-(trifluorometoxi)fenil)metanamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 8,01 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 3 H) 7,35 (s, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 4 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,26 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,50 (s, 2 H) 3,58 (s, 3 H); (ESI) m/z 570 $(M+H)^+$.

Ejemplo 127

2-{4-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida

El Ejemplo 127 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)acetamida en lugar de pirimidin-2-amina, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 7,56 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 2,99 - 3,71 (m, 11 H) 2,92 (d, J = 5,49 Hz, 6 H); (ESI) m/z 550 $(M+H)^+$.

Ejemplo 128

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

El Ejemplo 128 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando piridin-3-ilmetanamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 8,78 (s, 1 H) 8,72 (d, J = 5,19 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,33 (t, J = 3,36 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 - 7,14 (m, 1 H) 6,89 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,26 (d, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); (ESI) m/z 487 $(M+H)^+$.

Ejemplo 129

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

El Ejemplo 129 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando piridin-2-ilmetanamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 8,68 (d, J = 5,49 Hz, 1 H) 8,23 - 8,29 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,69 - 7,73 (m, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1

H) 6,90 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 6,27 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); (ESI) m/z 487 $(M+H)^+$.

Ejemplo 130

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

El Ejemplo 130 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando (3,4,5-trimetoxifenil)metanamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 8,00 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,87 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,11 (m, 1 H) 6,87 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,66 (s, 2 H) 6,26 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 3,75 (s, 6 H) 3,63 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H); (ESI) m/z 576 $(M+H)^+$.

Ejemplo 131

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

El Ejemplo 131 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando N^1,N^1-dimetiletan-1,2-diamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 7,97 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 6,90 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H) 6,25 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,62 (t, *J* = 5,95 Hz, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 3,26 (t, *J* = 5,95 Hz, 2 H) 2,84 (s, 6 H); (ESI) m/z 467 $(M+H)^+$.

Ejemplo 132

N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzamida

El Ejemplo 132 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 7,92 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,79 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,31 - 7,34 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 1 H) 6,80 - 6,87 (m, 3 H) 6,70 (d, *J* = 7,02 Hz, 1 H) 6,25 (d, *J* = 3,05 Hz, 1 H) 5,94 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 3,44 (t, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 2,76 (t, *J* = 7,32 Hz, 2 H); (ESI) m/z 544 $(M+H)^+$.

Ejemplo 133

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

El Ejemplo 133 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando 2-(1H-indol-3-il)etanamina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 8,65 (t, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,36 (d, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,32 - 7,34 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 6,98 (t, *J* = 7,32 Hz, 1 H) 6,86 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,25 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,48 - 3,58 (m, 2 H) 2,96 (t, *J* = 7,48 Hz, 2 H); (ESI) m/z 539 $(M+H)^+$.

Ejemplo 134

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

El Ejemplo 134 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando furan-2-il(piperazin-1-il)metanona en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 7,82 (s, 1 H) 7,55 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 7,25 - 7,37 (m, 3 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,05 (d, *J* = 3,36 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 6,64 (dd, *J* = 3,36, 1,83 Hz, 1 H) 6,29 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 3,41 - 3,70 (m, 7 H); (ESI) m/z 559 $(M+H)^+$.

Ejemplo 135

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

El Ejemplo 135 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 7,45 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,32 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 1 H) 6,86 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 6,27 (d, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 4,31 (s, 1 H) 3,42 - 3,69 (m, 5 H) 2,85 - 3,24 (m, 2 H) 1,77 (s, 2 H) 1,21 - 1,47 (m, 11 H); (ESI) m/z 579 $(M+H)^+$.

Ejemplo 136

4-{[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)benzoil]amino}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

El Ejemplo 136 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando 4-aminopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 7,95 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J* = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 2 H) 7,24 - 7,51 (m, 1 H) 7,10 (d, *J* = 1,83 Hz, 1

H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,24 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,87 - 4,08 (m, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 2,91 (d, J = 85,75 Hz, 2 H) 1,78 (d, 2 H) 1,34 - 1,45 (m, 11 H); (ESI) m/z 579 $(M+H)^+$.

Ejemplo 137

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

El Ejemplo 137 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 116, utilizando 1-(etilsulfonil)piperazina en lugar de pirimidin-2-amina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25 °C) δ ppm 7,53 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,43 - 3,70 (m, 7 H) 3,25 (s, 4 H) 3,07 (q, J = 7,43 Hz, 2 H) 1,22 (t, J = 7,32 Hz, 3 H); (ESI) m/z 557 $(M+H)^+$.

Ejemplo 138

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

Ejemplo 138a

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

Una mezcla del Ejemplo 6a (0,642 g, 1,5 mmol), 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (0,380 g, 1,500 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,051 g, 0,176 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,041 g, 0,045 mmol), y fosfato de potasio (0,796 g, 3,75 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2,500 mL) se desgasificó y se llenó con nitrógeno varias veces. La reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para dar el compuesto del título (0,63 g, 1,328 mmol, 89% de rendimiento).

Ejemplo 138b

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

Una mezcla del Ejemplo 138a (0,05 g, 0,105 mmol), 2,4-difluorofenol (0,016 g, 0,126 mmol), y carbonato de cesio (0,069 g, 0,211 mmol) en DMSO (1 mL) se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa preparativa (10-80% acetonitrilo en TFA/agua 0,1%) para dar el compuesto del título (0,036 g, 0,084 mmol, 79% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,40-7,56 (m, 3H), 7,31 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,28-6,30 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 431,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 139

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

El Ejemplo 139 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando (2-bromofenil)(4-clorofenil)metanona en lugar del Ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,96 (s, 1H), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,21 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,05-6,06 (m, 1H), 3,39 (s, 3H). MS (DCI+) m/z 363,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 140

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

Una mezcla del Ejemplo 139 (0,05 g, 0,138 mmol) y tetrahidroborato de sodio (2) (5,21 mg, 0,138 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se calentó a 60 °C durante 3 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa preparativa (10-80% acetonitrilo en TFA/agua 0,1%) para dar el compuesto del título (0,042 g, 0,115 mmol, 84% de rendimiento) . ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,70 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,94 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,47 (s, 3H). MS (DCI+) m/z 365,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 141

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

Ejemplo 141a

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

El Ejemplo 141a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando pirimidin-5-ol en lugar de fenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 141b

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

El Ejemplo 141b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el Ejemplo 141a en lugar del Ejemplo 2b, para dar el

compuesto del título.

Ejemplo 141c

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

El Ejemplo 141c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 141b en lugar del Ejemplo 3 y utilizando cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 4H), 6,25-6,20 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,17 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 462,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 142

N-{3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}etansulfonamida

Ejemplo 142a

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

El Ejemplo 142a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 142b

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

El Ejemplo 142b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el Ejemplo 142a en lugar del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 142c

N-{3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}etansulfonamida

El Ejemplo 142c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 142b en lugar del Ejemplo 3 y utilizando cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,32-7,14 (m, 6H), 6,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,04 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 442,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 143

N-{4-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-

c]piridin-4-il)fenil}etansulfonamida

Ejemplo 143a

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

El Ejemplo 143a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando (1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 143b

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

El Ejemplo 143b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el Ejemplo 143a en lugar del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 143c

N-{4-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil}etansulfonamida

El Ejemplo 143c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 143b en lugar del Ejemplo 3 y utilizando cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04-11,99 (m, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,29-7,13 (m, 5H), 6,12-6,07 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,04 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 456,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 144

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

Ejemplo 144a

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

El Ejemplo 144a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando 2,2-dimetilpropan-1-ol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 144b

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

El Ejemplo 144b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el Ejemplo 144a en lugar del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 144c

El Ejemplo 144c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 144b en lugar del Ejemplo 3 y utilizando cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 7,26-7,33 (m, 3 H) 7,15 (dd, J = 2,71, 8,82 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 6,17-6,22 (m, 1 H) 3,59 (s, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,03 (q, J = 7,23 Hz, 2 H) 1,21 (t, J = 7,29 Hz, 3 H) 0,84 (s, 9 H). MS (ESI+) m/z 416,5 $(M-H)^+$.

Ejemplo 145

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

Ejemplo 145a

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

El Ejemplo 145a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando ciclopropilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 145b

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

El Ejemplo 145b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el Ejemplo 145a en lugar del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 145c

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

El Ejemplo 145c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 145b en lugar del Ejemplo 3 y utilizando cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02-11,97 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,21-6,16 (m, 1H), 3,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,50-0,39 (m, 2H), 0,27 0,18 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 146

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

Ejemplo 146a

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-nitrobencensulfonamida

Una solución de 2,4-difluorofenol (5,39 g, 41,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (34,5 mL) se enfrió a 10 °C y se trató por porciones con hidruro de sodio (1,66 g, 41,4 mmol). Luego de agitar 15 minutos, se agregó por porciones 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,28 g, 10,36 mmol) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se diluyó into acetato de etilo y se detuvo con HCl 0,5 M a pH 6. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (3,24 g, 95%).

Ejemplo 146b

3-amino-4-(2,4-difluorofenoxi)bencenosulfonamida

El Ejemplo 146a (3,24 g, 9,81 mmol), hierro (2,74 g, 49,1 mmol), y cloruro de amonio (0,787 g, 14,72 mmol) se agitaron en una mezcla de tetrahidrofurano (21 mL), etanol (21 mL) y agua (7 mL) a 95 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una membrana de nylon y se concentró. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (2,81 g, 95%).

Ejemplo 146c

4-(2,4-difluorofenoxi)-3-yodobencenosulfonamida

A una solución del Ejemplo 146b (2,8 g, 9,32 mmol) en dioxano (20 mL) a 0 °C se agregó ácido clorhídrico concentrado (40 mL, 9,32 mmol). La mezcla se agitó por 15 minutos y se agregó una solución de nitrito de sodio (0,772 g, 11,19 mmol) en agua (10 mL) . La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se agregó una solución de ioduro de potasio (3,10 g, 18,7 mmol) en agua (10mL) y se continuó agitando por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio saturado, agua, y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 0-60% en hexano) para dar el compuesto del título (2,24 g, 58,4% de rendimiento).

Ejemplo 146d

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

Una suspensión del Ejemplo 146c (111 mg, 0,270 mmol), el Ejemplo 6a (150 mg, 0,351 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (31,2 mg, 0,027 mmol) y fluoruro de cesio (123mg, 0,810 mmol) en una mezcla de 1,2 dimetoxietano (4,6 mL) y metanol (2,3 mL) se calentó bajo condiciones de microondas a 150° C por 5 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (75 mL) y cloruro de sodio acuoso al 50% (75 mL). La

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. a una solución del residuo en dioxano (4 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio hidratado (113 mg, 2,7 mmol) en agua (1 mL) y la mezcla se calentó bajo condiciones de microondas a 120° C por 30 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (75 mL) y agua (75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (gel de sílice, 0,5-10% metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (74 mg, 63,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,82, 2,37 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,08-7,18 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 147

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

Ejemplo 147a

2-bromo-N-ciclohexil-4-(metilsulfonil)anilina

Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (0,05 g, 0,198 mmol) y ciclohexanamina (0,059 g, 0,593 mmol) en dioxano (1 mL) en un vial se tapó y se calentó a 110 °C durante tres días. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice eluyendo con 40% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (0,044 g, 0,132 mmol, 67,0% de rendimiento).

Ejemplo 147b

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

El Ejemplo 147b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 147a en lugar del Ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 4,83 (br, s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,35-3,44 (m, 1H), 1,84-1,87 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 3H), 1,27-1,37 (m, 2H), 1,03-1,12 (m, 3H). MS (APCI+) m/z 400,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 148

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

Ejemplo 148a

El Ejemplo 148a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la

preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno en lugar del Ejemplo 2a, y 2,4-difluorofenol en lugar de fenol, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 148b

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

El Ejemplo 148b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el Ejemplo 148a en lugar del Ejemplo 2b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 148c

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

El Ejemplo 148c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6a, utilizando el Ejemplo 148b en lugar del Ejemplo 1e, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 148d

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

El Ejemplo 148d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 80b en lugar del Ejemplo 95c y Ejemplo 148c en lugar del ejemplo 6a, respectivamente, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,69 (s, 1H), 7,44 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 3,37-6,39 (m, 1H), 3,70 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 369,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 149

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

El Ejemplo 149 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-fluorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dt, *J* = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 4H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 413$(M+H)^+$.

Ejemplo 150

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

El Ejemplo 150 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3-fluorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,93 (dt, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,96 (dddd, *J* = 26,2, 21,5, 8,3, 2,2 Hz, 3H), 6,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s,

3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 413(M+H)$^+$.

Ejemplo 151

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

El Ejemplo 151 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 4-fluorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 413(M+H)$^+$.

Ejemplo 152

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

El Ejemplo 152 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-clorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,21 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 429(M+H)$^+$.

Ejemplo 153

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

El Ejemplo 153 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3-clorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 – 7,88 (m, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,35 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 7,08 – 6,93 (m, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 429(M+H)$^+$.

Ejemplo 154

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

El Ejemplo 154 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 4-clorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 3H), 7,34 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 3H), 6,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 429(M+H)$^+$.

Ejemplo 155

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

El Ejemplo 155 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3-cianofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,68 – 7,49 (m, 3H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 420(M+H)$^+$.

Ejemplo 156

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

El Ejemplo 156 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 4-cianofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,38 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,17 – 7,03 (m, 2H), 6,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,29 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 420(M+H)$^+$.

Ejemplo 157

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

El Ejemplo 157 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3-trifluorormetilfenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 463(M+H)$^+$.

Ejemplo 158

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

Se trató ciclopropilmetanol (0,014 g, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) con hidruro de sodio 60% (10,11 mg, 0,253 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta solución se agregó el Ejemplo 138a (0,03 g, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, 10-80% CH_3CN/agua (0,1% TFA)) para dar el compuesto del título (0,012 g, 0,032 mmol, 51,0% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,88 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 6,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,17 – 1,06 (m, 1H), 0,52 – 0,41 (m,

2H), 0,34 – 0,24 (m, 2H).MS (ESI+) m/z 373 $(M+H)^+$.

Ejemplo 159

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

El Ejemplo 159 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 148d en lugar del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,72 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,45 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 1H), 6,39-6,40 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,02 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 447,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 160

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

El Ejemplo 160 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 148d en lugar del Ejemplo 3, y cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,72 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,45 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,38-6,39 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,11 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 461,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 161

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

El Ejemplo 161 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando isoquinolin-5-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9,68 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,11 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,00 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445 $(M+H)^+$.

Ejemplo 162

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

El Ejemplo 162 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando quinolin-6-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9,03 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,4

Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,74 (dt, *J* = 3,7, 2,5 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,30 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446 $(M+H)^+$.

Ejemplo 163

4-{2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 163 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-cloro-5-trifluorometilfenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 16,2, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 6,33 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 496 $(M+H)^+$.

Ejemplo 164

4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 164 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-fluoro-5-trifluorometilfenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 480 $(M+H)^+$.

Ejemplo 165

2-{4-[2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}acetamida

El Ejemplo 165 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-(4-hidroxifenil)acetamida en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 3H), 7,09 – 7,00 (m, 3H), 6,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 452$(M+H)^+$.

Ejemplo 166

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

El Ejemplo 166 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3-aminofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,00

(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,70 – 6,62 (m, 2H), 6,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 410$(M+H)^+$.

Ejemplo 167

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

Ejemplo 167a

N-(2-bromo-4-(metilsulfonil)fenil)tetrahidrofurano-3-amina

El Ejemplo 167a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 147a, utilizando tetrahidrofurano-3-amina en lugar de ciclohexanamina, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 167b

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

El Ejemplo 167b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 167a en lugar del Ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,68 (q, J = 7,32, Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 9, 3,51 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,12-2,19 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 388,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 168

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

Ejemplo 168a

(3-bromo-4-fluorofenil)(etil)sulfano

Una mezcla de 3-bromo-4-fluorobencenotiol (3,89 g, 18,79 mmol) y hidróxido de sodio (3,95 mL, 19,73 mmol) en MeOH se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A esta solución se agregó iodoetano (1,803 mL, 22,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con addition acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (4,35 g, 18,50 mmol, 98% de rendimiento). Se usó directamente para la siguiente reacción.

Ejemplo 168b

2-bromo-4-(etilsulfonil)-1-fluorobenceno

El Ejemplo 168a (4,4 g, 18,71 mmol) en diclorometano (250 mL) se enfrió a 0 °C. A esta solución se la trató con mCPBA (10,15 g, 41,2 mmol) por porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido de la mezcla de reacción se retiró mediante filtración. El material filtrado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado varias veces. La capa acuosa luego se extrajo con más diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 15% acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (4,4 g, 16,47 mmol, 88% de rendimiento).

Ejemplo 168c

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

El Ejemplo 168c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138a, utilizando el Ejemplo 168b en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 168d

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

El Ejemplo 168d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando el Ejemplo 168c en lugar del Ejemplo 138a, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,27-6,28 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,38 (q, J = 7,32, Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 445,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 169

4-{2-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 169 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168c en lugar del Ejemplo 138a, y 4,4-difluorociclohexanol en lugar de ciclopropilmetanol, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,32, Hz, 2H), 1,70-1,87 (m, 8H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 451,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 170

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

El Ejemplo 170 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168c en lugar del Ejemplo 138a, y 1-metilpiperidin-4-ol en lugar de ciclopropilmetanol, respectivamente, para dar la sal de TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,12 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,32, Hz, 2H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,04-3,10 (m,1H), 2,25-2,29 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 430,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 171

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

El Ejemplo 171 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 7,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI^+) m/z 453$(M+H)^+$.

Ejemplo 172

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

El Ejemplo 172 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando isoquinolin-7-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,16 – 8,04 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,95 – 7,76 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 20,3, 11,7 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446$(M+H)^+$.

Ejemplo 173

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

El Ejemplo 173 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2,5-difluorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,08 – 7,98 (m, 1H), 7,97 – 7,83 (m, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 1H),

7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H) MS (ESI+) m/z 431(M+H)$^+$.

Ejemplo 174

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

El Ejemplo 174 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3,4-difluorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,29 (ddd, *J* = 11,4, 6,8, 2,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 431(M+H)$^+$.

Ejemplo 175

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 175 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,89 – 2,82 (m, 1H), 2,65 – 2,59 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 449(M+H)$^+$.

Ejemplo 176

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

El Ejemplo 176 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3,5-difluorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 5,7, 2,8 Hz, 2H), 6,98 (tt, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,83 – 6,62 (m, 2H), 6,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 431(M+H)$^+$.

Ejemplo 177

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

El Ejemplo 177 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 4-metilfenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H),

7,00 (dd, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 3H), 6,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 409(M+H)$^+$.

Ejemplo 178

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

El Ejemplo 178 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-metoxifenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 2H), 7,26 – 7,13 (m, 2H), 7,03 (td, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 425(M+H)$^+$.

Ejemplo 179

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

El Ejemplo 179 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-metilpiridin-3-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 410(M+H)$^+$.

Ejemplo 180

4-{2-[3-(dimetilamino)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 180 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3-(dimetilamino)fenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,52 – 6,43 (m, 2H), 6,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,90 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 438(M+H)$^+$.

Ejemplo 181

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 181 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ

ppm 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 6,9, 5,8 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 1H), 6,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,00 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,62 – 2,58 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 449(M+H)

Ejemplo 182

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 182 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del titulo ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 2,69 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 449(M+H)$^+$.

Ejemplo 183

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

El Ejemplo 183 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-cianofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 420(M+H)$^+$.

Ejemplo 184

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

El Ejemplo 184 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-fluoro-3clorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 447(M+H)$^+$.

Ejemplo 185

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

El Ejemplo 185 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando naftalen-1-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz,

1H), 7,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,96 – 7,87 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,44 (m, 4H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445(M+H)$^+$.

Ejemplo 186

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

El Ejemplo 186 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-fluoro-5metilfenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 427(M+H)$^+$.

Ejemplo 187

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

El Ejemplo 187 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 5-fluoro-2-metilfenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,11 – 7,96 (m, 1H), 7,91 (dt, *J* = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,07 – 6,91 (m, 2H), 6,91 – 6,81 (m, 1H), 6,31 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 427(M+H)$^+$.

Ejemplo 188

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

El Ejemplo 188 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando quinolin-7-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 12,8, 5,7 Hz, 2H), 8,02 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 4H), 7,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,50 (d, *J* = 16,9 Hz, 3H), 3,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446(M+H)$^+$.

Ejemplo 189

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

El Ejemplo 189 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3-fluoro-4-clorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (d, *J* =

2,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 10,3, 2,7 Hz, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 1H), 6,29 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 447$(M+H)^+$.

Ejemplo 190

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

El Ejemplo 190 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando piridin-3-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,03 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 1H), 6,36 – 6,24 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 395$(M+H)^+$.

Ejemplo 191

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

El Ejemplo 191 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2,3-dihidro-1H-inden-5-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,88 – 2,79 (m, 4H), 2,03 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 435$(M+H)^+$.

Ejemplo 192

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

El Ejemplo 192 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 4-isopropilfenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 3H), 6,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,89 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H) MS (ESI+) m/z 437$(M+H)^+$.

Ejemplo 193

4-[2-(isoquinolin-8-iloxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 193 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando isoquinolin-8-ol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,34 (bs, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* =

8,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446(M+H)$^+$.

Ejemplo 194

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

El Ejemplo 194 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3,4,5-trifluorofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 6,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 449(M+H)$^+$.

Ejemplo 195

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

El Ejemplo 195 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando 1-bencil-2-bromobenceno en lugar del Ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,92-6,93 (m, 3H), 5,95 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 315,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 196

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

El Ejemplo 196 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando ácido bifenil-2-ilborónico en lugar del ejemplo 6a y Ejemplo 1e en lugar del Ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,88 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,08 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,77-5,78 (m, 1H), 3,38 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 301,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 197

4-[2-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-iloxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 197 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168c en lugar del Ejemplo 138a, y 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol en lugar de ciclopropilmetanol, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,6,12-6,13 (m, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 3,79-3,34 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,26-3,31 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 1H), 1,67-1,99 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 3H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 473,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 198

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

El Ejemplo 198 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168c en lugar del Ejemplo 138a para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,13-6,14 (m, 1H), 3,99 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,11-1,14 (m, 4H), 0,45-,048 (m, 2H), 0,26-0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 199

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(4-oxociclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 197 (0,192 g, 0,406 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 N en dioxano (1,016 mL, 4,06 mmol), tetrahidrofurano (10 mL), y agua (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (C18, 10-80% CH_3CN/agua (0,1% TFA)) para dar el compuesto del título (0,154 g, 0,359 mmol, 88% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 4,97-4,99 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,30 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,96-2,24 (m, 8H), 1,15 (t, J = 7,48 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 429,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 200

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 200a

2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-(etilsulfonil)anilina

El Ejemplo 200a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 147a, utilizando ciclopropilmetanamina en lugar de ciclohexanamina, y Ejemplo 168b en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno para dar el compuesto del título.

Ejemplo 200b

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 200b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 200a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,14 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,14 Hz, 1H) , 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86

(J = 8,85 Hz, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 5,50 (br s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (q, J = 7,12 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,48 Hz, 3H), 0,97-1,04 (m, 1H), 0,36-0,41 (m, 2H), 0,14-0,18 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 386,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 201

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 201a

2-bromo-4-(etilsulfonil)-N-((tetrahidrofurano-3-il)metil)anilina

El Ejemplo 200a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 147a, utilizando (tetrahidrofurano-3-il)metanamina en lugar de ciclohexanamina, y Ejemplo 168b en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno para dar el compuesto del título.

Ejemplo 201b

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 201b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 201a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,14 Hz, 1H) , 7,28 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,84 (J = 8,85 Hz, 1H), 5,95-5,97 (m, 1H), 5,70 (br s, 1H), 3,55-3,70 (m, 7H), 3,38 (dd, J = 8,54, 4,88 Hz, 2H), 3,10 (m, 5H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,47-1,55 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 402,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 202

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Una mezcla del Ejemplo 199 (0,052 g, 0,121 mmol) y tetrahidroborato de sodio (6,89 mg, 0,182 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se calentó a 60 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó, y el sólido se trató con MeOH y un par de gotas de TFA. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa (C18, 10-80% CH_3CN/agua (0,1% TFA)) para dar el compuesto del título (segundo pico de elución, 0,036 g, 0,084 mmol, 68,9% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7.78-7,82 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 2H) , 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14-6,16 (m, 1H), 4,62-4,63 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 5H), 3,25-3,31 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 431,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 203

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El compuesto del título (primer pico de elución) se aisló como un producto menor durante la preparación del Ejemplo 202. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H) , 7,31 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,09-6,11 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 4H), 1,27-1,38 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 431,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 204

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona

Ejemplo 204a

2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-(etilsulfonil)benceno

El Ejemplo 204a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168b en lugar del Ejemplo 138a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 204b

2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El Ejemplo 204b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6a, utilizando el Ejemplo 204a en lugar del Ejemplo 1e, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 204c

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona

El Ejemplo 204c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 80b en lugar del ejemplo 95c, y Ejemplo 204b en lugar del ejemplo 6a, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,67 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,29-6,30 (m, 1H), 4,02 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,12 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,01-1,08 (m, 1H), 0,40-0,45 (m, 2H), 0,21-0,25 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 388,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 205

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

El Ejemplo 205 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando tetrahidrofurano-3-ol en lugar de

ciclopropilmetanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,12 (m, 1H), 5,17-5,20 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,85-,1,91 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 389,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 206

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

El Ejemplo 206 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando (3-fluorooxetan-3-il)metanol en lugar de ciclopropilmetanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,16-6,17 (m, 1H), 4,52-4,64 (m, 8H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 407,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 207

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

Ejemplo 207a

5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 207a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando 86a en lugar del Ejemplo 2a, y ciclopropilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 207b

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

El Ejemplo 207b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 207a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,44-7,45 (m, 3H), 7,33 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,22-6,24 (m, 1H), 4,23 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,14-1,24 (m, 1H), 0,47-0,52 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 374,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 208

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

El compuesto del título se aisló como un producto menor durante la preparación del Ejemplo 207b. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,53 (q, J = 4,88 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,21-

6,22 (m, 1H), 4,25 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,47 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 1,14-1,24 (m, 1H), 0,47-0,52 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 389,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 209

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

Ejemplo 209a

5-bromo-6-(ciclopropilmetilamino)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 209a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 96a, utilizando ciclopropilmetanamina en lugar de ciclohexanamina, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 209b

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

El Ejemplo 209b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 209a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,05-6,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,22 (d, J = 3,97 Hz, 2H), 1,06-1,10 (m, 1H), 0,34-0,38 (m, 2H), 0,15-0,17 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 374,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 210

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

El compuesto del título se aisló como un producto menor durante la preparación del Ejemplo 209b. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,21 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,04-6,05 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,22 (d, J = 5,19 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 2,75 Hz, 3H), 1,05-1,12 (m, 1H), 0,34-0,39 (m, 2H), 0,15-0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 386,7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 211

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 199 (0,052 g, 0,121 mmol) en tetrahidrofurano se trató con bromuro de metilmagnesio 3,0 M en tetrahidrofurano (0,485 mL, 0,485 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó, y el sólido se trató con MeOH y unas pocas gotas de TFA. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (C18, 10-80% CH_3CN/agua (0,1% TFA)) para dar el compuesto del título (primer pico de elución, 0,018 g, 0,040 mmol, 33,4% de rendimiento).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,77 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,12 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,39-1,76 (m, 8H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 212

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El compuesto del título (segundo pico de elución) se aisló como producto menor en la preparación del Ejemplo 211. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,23-1,26 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 213

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

En un vial varilla de agitación de 4 ml se cargó una solución del Ejemplo 138a (30 mg, 0,063 mmol) en tetrahidrofurano (1mL), una solución de ciclobutanol (32 mg,7 equivalentes,0,46 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) e hidruro de sodio puro (19 mg, 7 equivalentes, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 oC por 16 horas. El material crudo se filtró, se concentró, y se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18, 10-100% CH_3CN/agua (0,1% TFA)) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,98 – 7,75 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,82 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 1,96 (p, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,57 (m, 1H).). MS (ESI+) m/z 373 $(M+H)^+$.

Ejemplo 214

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

El Ejemplo 214 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando ciclopentilmetanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,93 – 7,81 (m, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 6,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,18 (dt, *J* = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 1,59 (dt, *J* = 17,2, 8,5 Hz, 2H), 1,44 (dd, *J* = 10,1, 4,8 Hz, 4H), 1,31 – 1,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 401 $(M+H)^+$.

Ejemplo 215

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

El Ejemplo 215 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando ciclohexanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,85 (dt, J = 4,1, 2,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 17,3, 5,9 Hz, 3H), 6,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,54 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,50 – 1,28 (m, 5H), 1,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 401 $(M+H)^+$.

Ejemplo 216

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

El Ejemplo 216 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando ciclopentanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,88 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,3, 7,4 Hz, 3H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,53 (dd, J = 3,5, 1,7 Hz, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 2H), 1,56 – 1,46 (m, 4H) MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 217

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

El Ejemplo 217 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando (tetrahidrofurano-3-il)metanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,90 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 9,4, 7,5 Hz, 1H), 3,58 (s, 5H), 3,62 – 3,52 (m, 6H), 3,40 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,63 – 1,51 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 403 $(M+H)^+$.

Ejemplo 218

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

El Ejemplo 218 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando 1-(2-hidroxietil)imidazolidin-2-ona en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,90 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,35 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (s, 4H). MS (ESI+) m/z 431 $(M+H)^+$.

Ejemplo 219

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

El Ejemplo 219 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando 2-ciclopropiletanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,93 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,54 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 0,72 – 0,60 (m, 1H), 0,39 – 0,29 (m, 2H) MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 220

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

El Ejemplo 220 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando cicloheptanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,57 – 1,30 (m, 8H). MS (ESI+) m/z 415 $(M+H)^+$.

Ejemplo 221

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

El Ejemplo 221 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando 2-metilpropan-1-ol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 375 $(M+H)^+$.

Ejemplo 222

6-metil-4-[2-{[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}-5-(metilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 222 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,96 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 3H), 6,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,9, 8,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 3H), 3,07 – 2,95 (m, 1H), 2,32 – 2,09 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 1H), 1,85 – 1,62 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 223

6-metil-4-{2-[(2-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 223 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando (2-metilciclopropil)metanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,94 – 7,79 (m, 2H), 7,41 – 7,28 (m, 3H), 6,16 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 3,19 (s, 3H), 0,91 (t, *J* = 11,4 Hz, 3H), 0,89 – 0,75 (m, 1H), 0,77 – 0,63 (m, 1H), 0,48 – 0,36 (m, 1H), 0,29 – 0,19 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 224

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

El Ejemplo 224 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando ciclohexilmetanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 6,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,65 – 1,57 (m, 5H), 1,28 – 0,85 (m, 5H). MS (ESI+) m/z 415 $(M+H)^+$.

Ejemplo 225

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

El Ejemplo 225 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,93 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 7,7 Hz, 3H), 6,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 – 3,42 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 14,3 Hz, 3H), 3,04 (dt, *J* = 9,9, 5,0 Hz, 1H), 2,93 (dt, *J* = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 2,53 (dt, *J* = 3,5, 1,7 Hz, 2H), 2,34 – 2,19 (m, 1H), 2,06 (dtd, *J* = 12,9, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 1,96 – 1,72 (m, 3H), 1,51 (ddd, *J* = 16,7, 13,2, 9,3 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 226

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-{[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi}fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 226 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando (R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,91 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 3H), 6,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,08 (qd, *J* = 9,9, 4,2 Hz, 2H), 3,81 (dt, *J* = 28,2, 14,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 11,5 Hz, 3H), 2,09 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,66 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 227

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

El Ejemplo 227 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando 2-morfolinoetanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,97 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 – 3,36 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,18 (s, 1H), 3,10 – 2,68 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 432 $(M+H)^+$.

Ejemplo 228

6-metil-4-[5-(metilsulfonil)-2-{[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi}fenil]-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 228 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,88 (tt, J = 15,3, 7,7 Hz, 2H), 7,46 – 7,27 (m, 3H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,08 (qd, J = 9,9, 4,2 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 2H), 1,85 – 1,69 (m, 2H) MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 229

4-{2-[(1-tert-butoxipropan-2-il)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 229 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando 1-tert-butoxipropan-2-ol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,92 – 7,80 (m, 2H), 7,45 – 7,24 (m, 3H), 6,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 8,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 433 $(M+H)^+$.

Ejemplo 230

4-{2-[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 230 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando (1S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,43 – 7,28 (m, 3H), 6,14 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 4,01 – 3,78 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,18 – 2,00 (m, 2H), 1,50 – 1,34 (m, 2H), 1,32 – 1,15 (m, 3H), 1,14 – 0,95 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 427 $(M+H)^+$.

Ejemplo 231

6-metil-4-{2-[(1-metilciclopropil)metoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 231 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando (1-metilciclopropil)metanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,90 – 7,83 (m, 2H), 7,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,48 – 0,41 (m, 2H), 0,31 – 0,25 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 232

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

El Ejemplo 232 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,91 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,23 – 3,16 (m, 3H), 3,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,08 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,67 (p, J = 7,5 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 233

6-metil-4-{2-[(4-metilciclohexil)oxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 233 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando 4-metilciclohexanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 3H), 6,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,78 – 4,71 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,57 – 1,45 (m, 2H), 1,41 – 1,22 (m, 3H), 0,96 – 0,82 (m, 2H), 0,68 (d, J = 6,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 415 $(M+H)^+$.

Ejemplo 234

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

El Ejemplo 234 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 213, utilizando ciclobutilmetanol en lugar de ciclobutanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,94 – 7,80 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 13,2, 5,7 Hz, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,19 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,99 – 1,62 (m, 6H). MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 235

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

El Ejemplo 235 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 27c en lugar del Ejemplo 3, y cloruro de ciclopropansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,7, 2,59 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,61-2,66 (m, 1H), 0,90-0,98 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 472,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 236

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

El Ejemplo 236 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4, Método A, utilizando el Ejemplo 27b en lugar del Ejemplo 3, y cloruro de 2-metoxietansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 490,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 237

6-metil-4-{5-(metilsulfonil)-2-[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]fenil}-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 237 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando 2-adamantanol en lugar de ciclopropilmetanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,85,2,44, HZ, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,18-6,19 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,06 (s, 2H), 1,80 (s, 5H), 1,62-1,65 (m, 5H), 1,34 (d, J = 11,29 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 453,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 238

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

Ejemplo 238a

3-bromo-4-(ciclopropilmetilamino)bencensulfonamida

El Ejemplo 238a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 96a, utilizando ciclopropilmetanamina en lugar de ciclohexanamina, y 3-bromo-4-fluorobencensulfonamida en lugar del ejemplo 86a, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 238b

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

El Ejemplo 238b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 238a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,97 (br s, 2H), 6,80 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 0,97-1,03 (m, 1H), 0,35-0,39 (m, 2H), 0,13-0,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 373,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 239

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

El compuesto del título se aisló como producto menor en la preparación del Ejemplo 238b. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 4,58 Hz, 3H), 0,99-1,18 (m, 1H), 0,36-0,40 (m, 2H), 0,13-0,17 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 240

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 240a

2-bromo-1-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-(etilsulfonil)benceno

El Ejemplo 240a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168b en lugar del Ejemplo 138a, y (2,2-difluorociclopropil)metanol en lugar de ciclopropilmetanol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 240b

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 240b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 240a en lugar del ejemplo 95c, para

dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 1H), 1,44-1,46 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 423,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 241

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

Ejemplo 241a

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

El producto del Ejemplo 6a (0,2 g, 0,467 mmol), 4-bromo-1-yodo-2-metoxibenceno (0,16 g, 0,514 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,013 g, 0,014 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamante (0,014 g, 0,047 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,347 g, 1,634 mmol) se combinaron y se roció con argón durante 15 minutos. Mientras tanto se burbujeó una solución de 4:1 dioxano/agua (7,5 mL) con nitrógeno durante 15 minutos y se transfirió a través de una jeringa al recipiente de reacción bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo durante veinte minutos, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 10-80% acetato de etilo en heptanos) dio el compuesto del título (0,2 g, 88%)

Ejemplo 241b

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

El producto del Ejemplo 241a (0,2 g, 0,410 mmol), hidróxido de potasio (0,460 g, 8,21 mmol) y bromuro de cetiltrimetilamonio (7,48 mg, 0,021 mmol) se combinaron en dioxano (8 mL) y agua (4 mL) y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se particionó entre volúmenes iguales de acetato de etilo y agua y el pH se ajustó a pH 7 por adición cuidadosa de HCl concentrado. La capa orgánica se separó y se lavó tres veces con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. La purificación mediante trituración en diclorometano dio el compuesto del título (0,1 g, 73 %). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,97 (s, 1 H) 7,05 - 7,42 (m, 5 H) 5,87 - 6,09 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 333/335 $(M+H)^+$.

Ejemplo 242

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

Ejemplo 242a

5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-sulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 86a (0,543 g, 2 mmol), 2,4-difluorofenol (0,390 g, 3,00 mmol), y carbonato de cesio (1,955 g, 6,00 mmol) en DMSO (10 mL) se calentó a 110 °C durante 16 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con 10% HCl y se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (3:2 acetato de etilo/hexanos) sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,53 g, 1,451 mmol, 72,6% de rendimiento).

Ejemplo 242b

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

El Ejemplo 242b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 242a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,19 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,35 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,34 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 433,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 243

4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 243a

(3-bromo-4-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano

Se trató 3-Bromo-4-fluorobencenotiol (2,071 g, 10 mmol) en dimetilformamida (10 mL) con hidruro de sodio al 60% (0,480 g, 12,00 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se liberó trifluoroiodometano (2,74 g, 14,00 mmol) en un balón con un tapón de tres vías. El balón se puso sobre el recipiente y se liberó trifluoroiodometano en la reacción. Luego de 1 hora, todo el contenido del balón había desaparecido. Y el balón se llenó con 2,74 g de trifluoroiodometano nuevamente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 243b

2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometilsulfonil)benceno

El Ejemplo 243a (2,75 g, 10,00 mmol) en acetonitrilo (4 mL), tetracloruro de carbono (4,00 mL), y agua (16,00 mL) se trataron con periodato de sodio (6,42 g, 30,0

mmol) y hidrato de cloruro de rutenio (III) (0,023 g, 0,100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó diclorometano (100 mL) a la mezcla de reacción, que luego se filtró a través de una almohadilla de agente filtrante. El material filtrado se trató con bicarbonato de sodio saturado (50 mL). Y la capa orgánica se separó. La capa acuosa luego se extrajo con más diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con 5% acetato de etilo en hexanos para dar 2,14 g del compuesto del título (7,85 mmol, 79% de rendimiento).

Ejemplo 243c

2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-(trifluorometilsulfonil)benceno

El Ejemplo 243c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 243b en lugar del Ejemplo 138a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 243d

4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 243d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 243c en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,09 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,48-0,50 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 427,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 244

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 244a

El Ejemplo 244a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 96a, utilizando ciclopropilmetanamina en lugar de ciclohexanamina, y Ejemplo 243b en lugar del ejemplo 86a, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 244b

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 244b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 244a en lugar del ejemplo 95c, para

dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,96-5,97 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 1,01-1,06 (m, 1H), 0,39-0,43 (m, 2H), 0,16-0,20 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 426,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 245

6-[(ciclopropilmetil)amino]-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida

Ejemplo 245a

5-bromo-6-(ciclopropilmetilamino)-N,N-dimetilpiridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 245a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 96a, utilizando ciclopropilmetanamina en lugar de ciclohexanamina, y Ejemplo 110a en lugar del ejemplo 86a, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 245b

6-[(ciclopropilmetil)amino]-N,N-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 245b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 245a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 2H), 6,69 (t, J = 5,34 Hz, 1H), 6,03-6,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,62 (s, 6H), 1,05-1,12 (m, 1H), 0,34-0,39 (m, 2H), 0,15-0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 246

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

El compuesto del título se aisló como producto menor en la preparación del Ejemplo 242b. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,19 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,60 (q, J = 4,78 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,36 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,34-6,35 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,50 (d, J = 4,88 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 477,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 247

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

Ejemplo 247a

2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-3-metilbenceno

Em um recipiente de 250 mL con varilla de agitación se cargó 2-bromo-3-metilfenol (2,86 g, 15,3 mmol), (bromometil)ciclopropano (1,80 mL, 18,6 mmol) y

carbonato de cesio (7,46 g, 22,9 mmol) en dimetilformamida (50 mL). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo (200 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (200 mL). Los orgánicos se lavaron dos veces con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (3,7 g, 100%) .

Ejemplo 247b

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

El Ejemplo 247b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7d, utilizando el producto del Ejemplo 247a en lugar del producto del Ejemplo 7c y agitando a 65 °C durante 2,5 horas, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 247c

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

El Ejemplo 247c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4b, utilizando el producto del Ejemplo 247b en lugar del producto del Ejemplo 4a para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,91 (bds, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H) 0,99 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS (DCI+) m/z 309,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 248

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 248a

2-bromo-4-(etilsulfonil)-1-(4-metoxiciclohexiloxi)benceno

4-Metoxiciclohexanol (una mezcla de isómeros 70% cis y 30% trans) (0,521 g, 4,00 mmol) en dioxano (20 mL) se trató con hidruro de sodio (0,240 g, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta solución se agregó Ejemplo 168b (0,534 g, 2 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70:30 acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (0,29 g, 38,4% de rendimiento).

Ejemplo 248b

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(cis-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 248b (segundo pico de elución) se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 248a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,63-4,66 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,65-1,72 (m, 6H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,32, 3H). MS (ESI+) m/z 445,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 249

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

Ejemplo 249a

3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)bencensulfonamida

El Ejemplo 249a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando 3-bromo-4-fluorobencensulfonamida en lugar del Ejemplo 2a, y ciclopropilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 249b

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

El Ejemplo 249b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 249a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 3H), 6,15-6,16 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,08-1,13 (m, 1H), 0,44-0,49 (m, 2H), 0,25-0,28 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 374,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 250

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

El compuesto del título se aisló como producto menor en la preparación del Ejemplo 249b. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 6,14 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,41 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 1,07-1,15 (m, 1H), 0,45-0,50 (m, 2H), 0,26-0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 388,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 251

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

Ejemplo 251a

2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-4-nitrobenceno

El Ejemplo 251a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 247a, utilizando 2-bromo-3-metil-4-nitrofenol en lugar de 2-bromo-3-metilfenol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 251b

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

El Ejemplo 251b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7d, utilizando el producto del Ejemplo 251a en lugar del producto del Ejemplo 7c y agitando a 65 °C durante 2,5 horas, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 251c

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

El Ejemplo 251c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 251b en lugar del producto del Ejemplo 2b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 251d

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

El Ejemplo 251d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 251c en lugar del Ejemplo 3, y cloruro de etansulfonilo en lugar de cloruro de metansulfonilo, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (bds, 1H), 8,89 (bds, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,27 (m, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 416,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 252

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

Ejemplo 252a

1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(metilsulfonil)-2-nitrobenceno

Una mezcla de 1-fluoro-4-(metilsulfonil)-2-nitrobenceno (20 g, 91 mmol), 2,4-difluorofenol (11,87 g, 91 mmol) y carbonato de potasio (12,6 g, 91 mmol) en DMSO (90 mL) se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se

concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 1:1 acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (28 g, 89% de rendimiento).

Ejemplo 252b

2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)anilina

Una solución del Ejemplo 252a (10,0 g, 30,4 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) se agregó a Pd/C al 10% (1,616 g, 15,18 mmol) en un matraz de 250 ml y la mezcla se agitó durante 24 hora bajo una atmósfera de hidrógeno a 30 psi y 40 °C.. La mezcla se filtró a través de una membrana de nylon y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 70:30 acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (8,6 g, 55% de rendimiento).

Ejemplo 252c

1-(2,4-difluorofenoxi)-2-yodo-4-(metilsulfonil)benceno

El Ejemplo 252b (5,00 g, 16,7 mmol) en dioxano (30 mL) se trató con HCl concentrado (150 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A esta solución se agregó nitrito de sodio (1,383 g, 20,05 mmol) en agua (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. A esta solución se agregó ioduro de potasio (5,55 g, 33,4 mmol) en agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a 10 °C. La mezcla de reacción luego se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con más acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 2:3 acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (8,9 g, 89 % de rendimiento)

Ejemplo 252d

1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 70e (2 g, 5,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,61 g, 10,3 mmol), acetato de potasio (1,11 g, 11,3 mmol tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,235 g, 0,257 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,245 g, 0,514 mmol) en dioxano (50 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo varias veces y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 50-75% acetato de etilo /éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,15 g, 40 % de rendimiento).

Ejemplo 252e

1-bencil-4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

El Ejemplo 252d (2,3 g, 5,27 mmol), el Ejemplo 252c (2,270 g, 5,54 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,154 g, 0,527 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,121 g, 0,132 mmol) y fosfato de potasio (1,119 g, 5,27 mmol) se combinaron y se roció con argón durante 30 minutos. Una mezcla de dioxano desgasificado (30 mL) y agua (7,5 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo 20-100%) para dar el compuesto del título (1,77 g, 33,4% de rendimiento).

Ejemplo 252f

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 252e, anisole (1,585 mL, 14,51 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (4,3 mL, 81 mmol) en ácido trifluoroacético (20 mL, 260 mmol) se calentó a 90 °C durante 4 horas. El exceso de ácido trifluoroacético se retiró bajo presión reducida, y el residuo se particionó entre agua (100 mL) y acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), seguido por cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El material crudo se colocó en metanol (50 mL) y el sólido resultante se filtró, se enjuagó con metanol, y se secó para dar el compuesto del título (3,1 g, 63% de rendimiento).

Ejemplo 252g

ácido 4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

El Ejemplo 252f (1,1 g, 2,2 mmol) en dioxano (60 mL) se trató con hidróxido de litio acuoso 2,0 M (4,38 mL, 8,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 mL) y el pH se ajustó a 5 con HCl (3M). El sólido resultante se filtró y se disolvió en acetato de etilo (200 mL). La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0,85 g, 77% de rendimiento).

Ejemplo 252h

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

A una solución del Ejemplo 252g (0,10 g, 0,21 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,037 mL, 0,42 mmol) y dimetilformamida (0,816 µl, 10,5 µmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió nuevamente en diclorometano (5 mL) y se trató con hidróxido de amonio (2 mL, 92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua (15 mL) y acetato de etilo (25mL). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido resultante se filtró, se lavó con diclorometano y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (48 mg, 47% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,33 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,82 (s, 1 H), 7,56-7,40 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,59 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 474,1 $(M+H)^+$

Ejemplo 253

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-N-etil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

El Ejemplo 253 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 252h, utilizando etanamina en lugar de hidróxido de amonio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,32 (s, 1 H), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,21 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,59 (s, 3 H), 3,30-3,23 (m, 5 H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 502,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 254

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

El Ejemplo 254 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 252h, utilizando 2,2,2-trifluoroetanamina en lugar de hidróxido de amonio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,56 (s, 1 H), 8,94 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1 H), 7,98-7,89 (m, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 1 H), 7,03-7,00 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 556,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 255

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

El Ejemplo 255 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 252h, utilizando morfolina en lugar de hidróxido de amonio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (s, 1 H), 7,88 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1 H), 7,59-7,42 (m, 3 H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,59 (s, 3 H), 3,55 (m, 8H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 544,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 256

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

El Ejemplo 256 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 252h, utilizando 1-metilpiperazina en lugar de hidróxido de amonio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,60 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,38 (m, 4 H), 2,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 557,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 257

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-7-oxo-N-(1,3-tiazol-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

El Ejemplo 257 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 252h, utilizando tiazol-2-amina en lugar de hidróxido de amonio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s, 1 H), 12,49 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,92 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,45 (m, 4 H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3 H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 557,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 258

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

El Ejemplo 258 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de etilo en lugar de ciclopropilmetanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,41 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 3,98 (q, J = 7,02 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,43-1,55 (M, 2H), 1,13 (t, J = 7,02 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 474,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 259

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

El compuesto del título se aisló como producto menor en la preparación del Ejemplo 258. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,17 (q, J = 6,92 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,02 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 347,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 260

4-{5-(etilsulfonil)-2-[(trans-4-metoxiciclohexil)oxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El compuesto del título (primer pico de elución) se aisló como un segundo producto en la preparación del Ejemplo 248b. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,14-3,18 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,32, 3H). MS (ESI+) m/z 445,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 261

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 261a

(3-bromo-4-fluorofenil)(isopropil)sulfano

El Ejemplo 261a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 168a, utilizando 2-yodopropano en lugar de iodoetano, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 261b

2-bromo-1-fluoro-4-(isopropilsulfonil)benceno

El Ejemplo 261b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 168b, utilizando el Ejemplo 261a en lugar del Ejemplo 168a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 261c

2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-(isopropilsulfonil)anilina

El Ejemplo 261c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 147a, utilizando ciclopropilmetanamina en lugar de ciclohexanamina, y Ejemplo 261b en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno para dar el compuesto del título.

Ejemplo 261d

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(propan-2-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 261d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 261c en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 5,98-5,99 (m, 1H), 5,61 (br s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,03 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 7,02 Hz, 6H), 0,98-1,14 (m, 1H), 0,36-0,41 (m, 2H), 0,14-0,18 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 400,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 262

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

El Ejemplo 262 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 251c en lugar del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,13 (m, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 263

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

Ejemplo 263a

1-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-4-metil-5-nitrobenceno

El Ejemplo 263a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 247a, utilizando 2-bromo-5-metil-4-nitrofenol en lugar de 2-bromo-3-metilfenol para dar el compuesto del título.

Ejemplo 263b

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

El Ejemplo 263b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7d, utilizando el producto del Ejemplo 263a en lugar del producto del Ejemplo 7c y agitando a 65 °C durante 2,5 horas, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 263c

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

El Ejemplo 263c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 3, utilizando el producto del Ejemplo 263b en lugar del producto del Ejemplo 2b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 263d

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

El Ejemplo 263d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método A), utilizando el Ejemplo 263c en lugar del Ejemplo 3, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,11 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 264

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

Ejemplo 264a

4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)tetrahidro-2H-tiopirano

El Ejemplo 264a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168b en lugar del Ejemplo 138a, y tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol en lugar de ciclopropilmetanol, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 264b

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

El Ejemplo 264b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 264a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,77 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,69-4,72 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,13 (d, J = 7,32 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 433,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 265

4-{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 265 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 168b, utilizando 264b en lugar del Ejemplo 168a, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,09 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,30 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 3,01-3,04 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 465,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 266

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

Ejemplo 266a

5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)-N,N-dimetilpiridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 242a (0,365 g, 1 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se trató con hidruro de sodio al 60% (0,120 g, 3,00 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos. A esta solución se agregó iodometano (0,355 g, 2,500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,365 g, 0,928 mmol, 93% de rendimiento).

Ejemplo 266b

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

El Ejemplo 266b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 266a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,35 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,33-6,34 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,71 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 461,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 267

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

Ejemplo 267a

2-bromo-N-ciclopropil-4-(etilsulfonil)anilina

El Ejemplo 267a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 147a, utilizando ciclopropilamina en lugar de ciclohexanamina, y Ejemplo 168b en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno para dar el compuesto del título.

Ejemplo 267b

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

El Ejemplo 267b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 267a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,32 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40

(d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 2,63-2,67 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 0,95-0,97 (m, 2H), 0,62-0,68 (m 2H). MS (ESI+) m/z 372,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 268

4-(5-(etilsulfonil)-2-(cis-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Ejemplo 268a

8-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

El Ejemplo 268a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168b en lugar del Ejemplo 138a, y 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol en lugar de ciclopropilmetanol, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 268b

4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)ciclohexanona

El Ejemplo 268b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 199, utilizando el Ejemplo 268a en lugar del Ejemplo 197, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 268c

(cis)-4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)-1-metilciclohexanol

El Ejemplo 268b (0,95 g, 2,63 mmol) en THF (15 mL) se enfrió a 0 °C. Esta solución se trató con bromuro de metilmagnesio 3,0 M (2,63 ml, 7,89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con solución saturada de NH#4Cl y se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 acetato de etilo/hexanos para dar dos fracciones. El Ejemplo 268c fue la primera fracción que eluyó de la columna.

Ejemplo 268d

2-bromo-4-(etilsulfonil)-1-((cis)-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)benceno

El Ejemplo 268c (0,43 g, 1,140 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se trató con hidruro de sodio al 60% (0,182 g, 4,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución se agregó iodometano (2) (0,65 g, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio

acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,356 g, 0,910 mmol, 80% de rendimiento).

Ejemplo 268e

4-(5-(etilsulfonil)-2-(cis-4-metoxi-4-metilciclohexiloxi)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 268e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 268d en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,69-1,78 (m, 4H), 1,46-1,53 (m, 2H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 459,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 269

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-N,N,6-trimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

El Ejemplo 269 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 252h, utilizando dimetilamina en lugar de hidróxido de amonio, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,72 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,12 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 502,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 270

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

El Ejemplo 270 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 4-(metilsulfonil)fenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, J -= 8,54 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 6,24-6,25 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,17 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 471,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 271

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

Ejemplo 271a

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(isopropilsulfonil)benceno

El Ejemplo 271a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando el Ejemplo 261b en lugar del Ejemplo 138a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 271b

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

El Ejemplo 271b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 271a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,31 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,54, Hz, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3.,44-3,48 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,02 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 459,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 272

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

Ejemplo 272a

5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-N,N-dietilpiridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 272a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 266a, utilizando el Ejemplo 207a en lugar del Ejemplo 242a, y yoduro de etilo en lugar de iodometano, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 272b

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

El Ejemplo 272b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 272a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,15-6,16 (m, 1H), 4,24 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,21 (q, J = 7,02 Hz, 4H), 1,17-1,20 (m, 4H), 1,08 (t, J = 7,02 Hz, 6H), 0,47-0,51 (m, 2H), 0,29-0,32 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 431,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 273

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

Ejemplo 273a

3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida

El Ejemplo 273a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 266a, utilizando el Ejemplo 249a en lugar del Ejemplo 242a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 273b

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

El Ejemplo 273b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 273a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,12-6,13 (m, 1H), 3,98 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 3,21 (q, J = 7,02 Hz, 4H), 1,11-1,15 (m, 1H), 0,46-0,49 (m, 2H), 0,27-0,30 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 274

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

Ejemplo 274a

2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorobenceno

A una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (0,50 g, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (13 mL) se agregaron ciclopropanemetanol (0,209 mL, 2,62 mmol), trifenilfosfina (0,687 g, 2,62 mmol), y DIAD (0,509 mL, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con hexanos. La mezcla se filtró, y el material filtrado que contiene el producto se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, hexanos) para dar el compuesto del título (400 mg, 62% de rendimiento).

Ejemplo 274b

ácido (2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)borónico

A una solución del Ejemplo 274a (0,1 g, 0,408 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) a -20 °C se agregó nBuLi (0,180 mL de una solución 2,5 M en hexanos, 0,449 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, luego se enfrió a -40 °C. Se agregó por goteo 2-Isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,092 mL, 0,449 mmol) . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con ácido cítrico 1M a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 10-33% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (23 mg, 20% de rendimiento).

Ejemplo 274c

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

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución 4:1 dimetoxietano/etanol durante 20 minutos. En un vial de microondas se cargó Ejemplo 1e (,05 g, 0,131 mmol), el Ejemplo 274b (0,046 g, 0,144 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (7,58 mg, 6,56 µmol), y fluoruro de cesio (0,060 g, 0,393 mmol). El vial se selló y se enjuagó con nitrógeno. Se agregó la mezcla 4:1 dimetoxietano/etanol (0,5 mL) . La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 20-80% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (5 mg, 23% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,98 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,26 (t, J = 2,71 Hz, 1 H), 7,05 - 7,18 (m, 3 H), 6,14 (dd, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H), 3,80 (d, J = 6,78 Hz, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 0,98 - 1,09 (m, 1 H), 0,39 - 0,46 (m, 2 H), 0,17 - 0,22 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 313,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 275

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

Ejemplo 275a

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de 3-bromo-4-fluorobenzotrifluoruro de (0,5 mL, 3,52 mmol), 2,4-difluorofenol (0,337 mL, 3,52 mmol), y carbonato de potasio (0,486 g, 3,52 mmol) en dimetilformamida (7 mL) se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-10% acetato de etilo/hexanos gradient) para dar el compuesto del título (1,0 g, 80% de rendimiento).

Ejemplo 275b

ácido (2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(trifluorometil)fenil)borónico

A una suspensión de magnesio (0,083 g, 3,42 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 mL) se agregó 0,5 mL de una solución del Ejemplo 275a (1,099 g, 3,11 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL). La mezcla de reacción se calentó (aprox. 40-50°C) hasta el inicio de la reacción. La solución restante de bromuro se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se

agregó por goteo a una solución de borato de trimetilo (0,696 mL, 6,23 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se detuvo con agua helada y luego se neutralizó con HCl 2M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 10-33% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (650 mg, 66% de rendimiento).

Ejemplo 275c

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

El Ejemplo 275c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 274c, utilizando ejemplo 275b en lugar del Ejemplo 274b, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 2,37 Hz, 1 H), 7,70 (dd, *J* = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,49 (td, *J* = 11,36, 8,65, 3,05 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 1 H), 7,28 (t, *J* = 2,71 Hz, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 6,95 (d, *J* = 8,48 Hz, 1 H), 6,24 (dd, *J* = 2,71, 2,03 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 421,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 276

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

A una suspensión del Ejemplo 252f (0,20 g, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) en agitación a 0 °C se agregó hidruro de litio y aluminio (1M en tetrahidrofurano, 0,398 mL, 0,398 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante dos horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y agua (20 mL). La mezcla se filtró para eliminar los materiales sin disolver. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con diclorometano y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,10 g, 55% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,91 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,38 (m, 3 H), 7,20-7,15 (m, 1H),6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,11 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3 H), 3,16 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 461,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 277

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

El Ejemplo 277 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando 2,3-dihidro-1H-inden-2-ol en lugar de ciclopropilmetanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,97 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 5,41-5,44 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,97 (dd, J = 16,94, 1,98 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 435,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 278

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

Ejemplo 278a

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbaldehido

A la solución del Ejemplo 276 (1,0 g, 2,2 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C se agregó Periodinano de Dess-Martin (1,84 g, 4,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se agregó una solución de bisulfito de sodio (0,9 g, 9 mmol) en bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) , y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0,80 g, 70% de rendimiento).

Ejemplo 278b

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

A una solución del Ejemplo 278a (0,20 g, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) a 0 °C se agregó bromuro de metilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,873 mL, 0,873 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora, y luego se agregó HCl acuoso 1M (2 mL) . La mezcla de reacción se concentró y se particionó entre cloruro de sodio acuoso saturado (10mL) y acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (30mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol, 15/1) para dar el compuesto del título (51 mg, 24 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,55-7,50 (m, 1 H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H),

4,80-4,77 (m, 1H), 3,57 (s, 3 H), 3,25 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 475,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 279

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

A una solución del Ejemplo 278a (0,20 g, 0,44 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,071 g, 0,873 mmol) en metanol (6 mL) se agregó cloruro de cinc (0,059 g, 0,436 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y luego se agregó cianoborohidruro de sodio (0,055 g, 0,873 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol (10 mL), y el eluyente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol,15/1) para dar el compuesto del título (75 mg, 34% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1H), 7,25-7,06 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,71 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,28 (s, 6 H). MS (ESI+) m/z 488,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 280

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

El Ejemplo 280 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 279, utilizando morfolina en lugar de clorhidrato de dimetilamina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,98 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,50 (m, 1 H), 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (s, 2 H), 3,49-3,47 (m, 4 H), 3,26 (s, 3H), 2,31 (m, 4 H). MS (ESI+) m/z 530,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 281

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

El Ejemplo 281 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 279, utilizando 1-metilpiperazina en lugar de clorhidrato de dimetilamina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,94 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,55-7,49 (m, 1 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,52 (s, 2 H), 3,26 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 8 H), 2,09 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 543,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 282

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

El Ejemplo 282 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 279, utilizando anilina en lugar de clorhidrato de dimetilamina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,95 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,29-7,28 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,31 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 536,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 283

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

El Ejemplo 283 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 279, utilizando tiazol-2-amina en lugar de clorhidrato de dimetilamina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,99 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,86-7,83 (m, 2 H), 7,51-7,45 (m, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 543,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 284

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

El Ejemplo 284 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 279, utilizando tetrahidrofurano-3-amina en lugar de clorhidrato de dimetilamina, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,86 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87-7,85 (m, 2 H), 7,54-7,39 (m, 3 H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,57-3,53 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 3,14-3,13 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1 H), 1,58-1,57 (m, 1 H). MS (ESI+) m/z 530,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 285

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

Ejemplo 285a

1-(ciclopropilmetoxi)-4-(fenilsulfonil)benceno

El Ejemplo 285a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando 1-fluoro-4-(fenilsulfonil)benceno en lugar del Ejemplo 138a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 285b

2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-(fenilsulfonil)benceno

El Ejemplo 285a (0,087 g, 0,3 mmol) en ácido acético (5 mL) se enfrió a 0 °C. A esta solución se agregó 1-bromopirrolidin-2,5-diona (2) (0,059 g, 0,330 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,032 g, 0,087 mmol, 29% de rendimiento).

Ejemplo 285c

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

El Ejemplo 285c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 285b en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,80 (s, 1H), 7,63-7,74 (m, 4H), 7,36-7,46 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,04-7,06 (m, 2H), 5,80-5,81 (m, 1H), 3,72 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 0,82-0,89 (m, 1H), 0,29-0,24 (m, 2H), 0,00-0,04 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 434,9 $(M-H)^+$.

Ejemplo 286

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

Ejemplo 286a

4-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)morfolina

Se trató cloruro de 3-Bromo-4-fluorobencen-1-sulfonilo (0,44 g, 1,609 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con morfolina (0,294 g, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 20% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (0,45 g, 1,388 mmol, 86% de rendimiento).

Ejemplo 286b

4-(3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenilsulfonil)morfolina

El Ejemplo 286b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 286a en lugar del Ejemplo 138a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 286c

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

El Ejemplo 286c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 286b en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,13 (m, 1H), 3,97 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,62-3,65 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 2,86-2,88 (m, 4H), 0,45-0,48 (m, 2H), 0,27-0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 444,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 287

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

Ejemplo 287a

3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)benzaldehido

Una mezcla de 3-bromo-4-fluorobenzaldehido (4,06 g, 20 mmol), 2,4-difluorofenol (2,60 g, 20 mmol) y carbonato de cesio (7,17 g, 22 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se particionó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado dos veces, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20% acetato de etilo en heptanos) para dar el compuesto del título (5,94 g, 95%).

Ejemplo 287b

(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)metanol

A una solución del Ejemplo 287a (3,76 g, 12 mmol) en la mezcla de etanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se agregó borhidruro de sodio (0,136 g, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se particionó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (3,72 g, 98%).

Ejemplo 287c

2-bromo-4-(bromometil)-1-(2,4-difluorofenoxi)benceno

A una solución del Ejemplo 287b (3,70 g, 11,74 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó tribromuro de fósforo (1,11 mL, 11,7 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se vertió en agua helada. El pH se ajustó a básico mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (4,15 g, 93%).

Ejemplo 287d

(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)bencil)(metil)sulfano

Una mezcla del Ejemplo 287c (1,512 g, 4,00 mmol) y tiometóxido de sodio (0,280 g, 4,00 mmol) en dimetilformamida (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se particionó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado dos veces, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (1,38 g, 100%).

Ejemplo 287e

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benceno

A una solución del Ejemplo 287d (1,38 g, 4,00 mmol) en metanol (15 mL) se agregó oxona (5,16 g, 8,40 mmol) en agua (15 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se particionó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 /acetato de etilo al 40% en heptanos) para dar el compuesto del título (1,49 g, 98%).

Ejemplo 287f

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

El Ejemplo 287e (94 mg, 0,25 mmol), el Ejemplo 6a (107 mg, 0,250 mmol), fosfato de potasio (186 mg, 0,875 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (6,9 mg, 7,5 µmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamante (6,6 mg, 0,023 mmol) se combinaron en un vias de microondas y se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Una mezcla de dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se transfirió al vial para microondas. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se particionó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró, y se concentró. El

residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 1 a 2% metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (62 mg, 41%).

Ejemplo 287g

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

El Ejemplo 287f (59,9 mg, 0,100 mmol), hidróxido de potasio (84 mg, 1,5 mmol) y bromuro de cetiltrimetilamonio (1,8 mg, 5,0 µmol) se combinaron en una mezcla de tetrahidrofurano (4 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 44 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó agua, y el pH se ajustó a pH 7 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado dos veces, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 2 a 4% metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (31 mg, 70%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm12,04 (s, 1 H) 7,57 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 7,26 - 7,48 (m, 4 H) 7,16 - 7,26 (m, 1 H) 7,00 - 7,11 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 6,23 - 6,33 (m, 1 H) 4,51 (s, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 2,94 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 445 $(M+H)^+$.

Ejemplo 288

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

Ejemplo 288a

2-fluoro-5-(metiltio)piridina

Una mezcla de 5-bromo-2-fluoropiridina (2,05 g, 11,7 mmol) y N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletano-1,2-diamina (2,27 mL, 15,1 mmol) se purgó con nitrógeno durante 45 minutos. Se agregó tolueno (116 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se agregó por goteo N-butillitio (2,5 M en hexanos, 5,59 mL, 14,0 mmol) a lo largo de 6 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se agregó dimetilsulfuro (1,26 mL, 14,0 mmol) . La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, luego se neutralizó inmediatamente con cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (10% acetato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título (1,00g, 60%).

Ejemplo 288b

2-fluoro-5-(metilsulfonil)piridina

A una solución del Ejemplo 288a (2,17 g, 15,2 mmol) en diclorometano (50,5 mL) se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (7,15 g, 31,1 mmol) por porciones a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó más ácido 3-clorobenzoperoxoico (2,62 g, 15,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con carbonato de sodio acuoso saturado, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-10% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (1,81g, 68 %).

Ejemplo 288c

5-(metilsulfonil)piridin-2(1H)-ona

El Ejemplo 288b (0,679 g, 3,88 mmol) se trató con ácido acético (35,2 mL) y agua (3,52 mL) a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó para dar el compuesto del título (0,700g, 100%).

Ejemplo 288d

3-bromo-5-(metilsulfonil)piridin-2(1H)-ona

A una solución del Ejemplo 288c (0,671 g, 3,87 mmol) y acetato de sodio (0,318 g, 3,87 mmol) en ácido acético (8,50 mL) se agregó bromo (0,201 mL, 3,91 mmol) por goteo como una solución en ácido acético (1,7 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se agregó bromo (0,05 mL) , y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con 100 mL de tiosulfato de sodio acuoso al 10%. La suspensión resultante se filtró, y el sólido se recogió y se secó durante 16 horas para dar el compuesto del título (0,64 g, 66%).

Ejemplo 288e

3-bromo-2-cloro-5-(metilsulfonil)piridina

El Ejemplo 288d (0,6395 g, 2,54 mmol) se trató con oxicloruro de fósforo (12,7 mL) a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La suspensión resultante se filtró y se enjuagó con agua, y el sólido blancuzco se recogió y se secó en un horno de vacío a 60 °C por 16 horas para dar el compuesto del título (0,244g, 35%).

Ejemplo 288f

3-bromo-2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)piridina

El Ejemplo 288f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2,4-difluorofenol en lugar de fenol, y Ejemplo 288e en lugar del Ejemplo 2a, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 288g

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

El Ejemplo 288g se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4a, utilizando el Ejemplo 288f en lugar del Ejemplo 7c para dar el compuesto del título.

Ejemplo 288h

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

El Ejemplo 288h se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4b, utilizando el Ejemplo 288g en lugar del Ejemplo 4a para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,16 (s, 1H) 8,59 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,48 (m, 2H) 7,34 (t, J = 2,71 Hz, 1H) 7,16 (m, 1H) 6,36 (dd, J = 2,71, 2,03 Hz, 1H) 3,61 (s, 3H) 3,35 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 432,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 289

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

Ejemplo 289a

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

Una mezcla del Ejemplo 276 (0,50 g, 1,09 mmol) y cloruro de tionilo (5,0 mL, 69 mmol) se calentó bajo reflujo por 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se secó bajo vacío por 1 hora para dar el compuesto del título.

Ejemplo 289b

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

A una solución de piridin-3-ol (0,039 g, 0,407 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó hidruro de sodio (16 mg, 0,407 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución se agregó Ejemplo 289a (0,25 g, o,204 mmol) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (30 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18, agua (10 mM NH_4HCO_3):acetonitrilo, gradiente de 25-50%) para dar el compuesto del título (18 mg, 16% de rendimiento). ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,52 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56 - 7,38 (m, 5 H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,58 (s, 3 H), 3,25 (s, 3H).). MS (ESI+) m/z 538,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 290

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

Ejemplo 290a

(3-bromo-4-fluorofenil)(ciclopropil)sulfano

El Ejemplo 290a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 168a, utilizando bromociclopropano en lugar de iodoetano, para dar el compuesto del título

Ejemplo 290b

2-bromo-4-(ciclopropilsulfonil)-1-fluorobenceno

El Ejemplo 290b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 168b, utilizando el Ejemplo 290a en lugar del Ejemplo 168a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 290c

2-bromo-4-(ciclopropilsulfonil)-1-(2,4-difluorofenoxi)benceno

El Ejemplo 290c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando el Ejemplo 290b en lugar del Ejemplo 138a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 290d

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

El Ejemplo 290d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 290c en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,42-7,55 (m, 3H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,28-6,29 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 1H), 1,12-1,15 (m, 2H), 1,03-1,09 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 457,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 291

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-(prop-1-en-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

A una solución del Ejemplo 252f (0,10 g, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) en agitación a 0 °C se agregó bromuro de metilmagnesio (0,498 mL, 0,498 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y luego se agregó HCl acuoso (1 M, 2 mL) .

La mezcla de reacción se concentró y se particionó entre cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL) y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (C 18 gradiente de 40-90% acetonitrilo:agua (0,1%TFA)) para dar el compuesto del título (25 mg, 25% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,36 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 471,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 292

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

El Ejemplo 292 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 289b, utilizando fenol en lugar de piridin-3-ol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,32 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,55 - 7,50 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 6,98 - 6,89 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,59 (s, 3 H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 537,2 $(M+1)^+$

Ejemplo 293

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

Ejemplo 293a

4-((3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)sulfonil)morfolina

El Ejemplo 293a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando el Ejemplo 286a en lugar del Ejemplo 138a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 293b

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

El Ejemplo 293b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 293a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 2,44 Hz, 1H), 7,42-7,54 (m, 3H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,25-6,27 (m, 1H), 3,64-3,66 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 502,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 294

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

Ejemplo 294a

3-bromo-2-cloro-5-(etilsulfonil)piridina

Se disolvieron sulfito de sodio (1,755 g, 13,92 mmol) y bicarbonato de sodio (1,231 g, 14,65 mmol) en agua (37 mL) para dar una solución incolora. La mezcla se calentó a 75 °C. Se agregó por porciones cloruro de 3-Bromo-2-cloropiridin-5-sulfonilo (2,132 g, 7,33 mmol) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se agregó N,N-dimetilformamida (13,88 mL) . Se agregaron bicarbonato de sodio (1,231 g, 14,65 mmol) y iodoetano (0,589 mL, 7,33 mmol) . La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-100% acetato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 294b

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

El Ejemplo 294b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4a, utilizando el Ejemplo 294a en lugar del Ejemplo 7c para dar el compuesto del título.

Ejemplo 294c

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

El Ejemplo 294c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2,4-difluorofenol en lugar de fenol, y Ejemplo 294b en lugar del Ejemplo 2a, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (bs, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54–7,43 (m, 2H), 7,34 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,21–7,12 (m, 1H), 6,35 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 446,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 295

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

Ejemplo 295a

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

El Ejemplo 295a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138a, utilizando el Ejemplo 1e en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-

(metilsulfonil)benceno, y Ejemplo 148c en lugar del ejemplo 6a, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 295b

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

Una mezcla del Ejemplo 295a, cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,098 g, 0,600 mmol), y trietilamina (0,081 g, 0,800 mmol) en diclorometano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se disolvió nuevamente en MeOH (5 mL). A esta solución se agregó morfolina (0,697 g, 8,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. A esta solución se agregó hidróxido de sodio 2,0 N (2,00 mL, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y HCl 1,0 N. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (10-80% acetonitrilo en 0,1% TFA agua) para dar la sal TFA del compuesto del título (0,077 g, 0,117 mmol, 58,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,30-7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,28-6,29 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 11H), 3,24 (br s, 4H). MS (ESI+) m/z 545,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 296

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]etansulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 36e (0,15 g, 0,326 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (0,029 g, 0,326 mmol), y trifenilfosfina (0,128 g, 0,490 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución se agregó (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de di-tert-butilo (0,113 g, 0,490 mmol). La solución se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (10-80% acetonitrilo en TFA aguaal 0,1%) para dar el compuesto del título (0,055 g, 0,104 mmol, 31,8% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,17 (q, J = 7,32 Hz, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,25 (q, J = 7,48 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 531,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 297

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

Ejemplo 297a

(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)bencil)(etil)sulfano

El Ejemplo 297a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287d, utilizando etantiolato de sodio en lugar de tiometóxido de sodio, para dar el compuesto del título (1,04 g, 99%).

Ejemplo 297b

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(etilsulfonilmetil)benceno

El Ejemplo 297b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287e, utilizando el Ejemplo 297a en lugar del Ejemplo 287d, para dar el compuesto del título (1,01 g, 89%).

Ejemplo 297c

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

El Ejemplo 297c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287f, utilizando el Ejemplo 297b en lugar del Ejemplo 287e. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol de 0 al 2% en diclorometano) dio el compuesto del título (63 mg, 51%).

Ejemplo 297d

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

El Ejemplo 297d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287g, utilizando el Ejemplo 297c en lugar del Ejemplo 287f, para dar el compuesto del título (34 mg, 75%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1 H) 7,56 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 7,15 - 7,48 (m, 5 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 6,25 - 6,35 (m, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 3,07 (q, J = 7,23 Hz, 2 H) 1,23 (t, J = 7,46 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 459 $(M+H)^+$.

Ejemplo 298

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

Ejemplo 298a

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(2-(etilsulfonil)propan-2-il)benceno

A una solución del Ejemplo 297b (469 mg, 1,20 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó hidruro de sodio en aceite mineral al 60% (240 mg, 6,00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 minutos.

Se agregó iodometano (0,750 mL, 12,0 mmol) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se particionó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo 20 al 40% en heptanos) para dar el compuesto del título (442 mg, 88 %).

Ejemplo 298b

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(2-(etilsulfonil)propan-2-il)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 298b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287f, utilizando el Ejemplo 298a en lugar del Ejemplo 287e. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol en diclorometano de 0 al 2%) dio el compuesto del título (80 mg, 62%).

Ejemplo 298c

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

El Ejemplo 298c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287g, utilizando el Ejemplo 298b en lugar del Ejemplo 287f y el tiempo de reacción fue de 16 horas en lugar de 44 horas, para dar el compuesto del título (52 mg, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 12,06 (s, 1 H) 7,71 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,19 - 7,31 (m, 2 H) 7,02 - 7,12 (m, 1 H) 6,85 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,29 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,90 (q, J = 7,43 Hz, 2 H) 1,77 (s, 6 H) 1,06 (t, J = 7,48 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 487 $(M+H)^+$.

Ejemplo 299

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

Ejemplo 299a

1-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina

A una solución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobencen-1-sulfonilo (1,0g, 3,66 mmol) en 20 mL diclorometano a 0 °C se agregó pirrolidina (0,635 mL , 7,68 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de HCl al 1% y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0,86 g, 76% de rendimiento)

Ejemplo 299b

1-((3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)sulfonil)pirrolidina

Una mezcla del Ejemplo 299a (250 mg, 0,811 mmol), 2,4-difluorofenol (106 mg, 0,811 mmol) y carbonato de cesio (317 mg, 0,973 mmol) en 5 mL sulfóxido de dimetilo se calentó a 110 °C durante 2 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2X), cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El material filtrado se concentró para dar el compuesto del título (278mg, 82% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 299c

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

Una mezcla del Ejemplo 299b (100 mg, 0,239 mmol), el Ejemplo 6a (102 mg, 0,239 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (13,81 mg, 0,012 mmol) y fluoruro de cesio (109 mg, 0,717 mmol) en 2 mL de dimethxoyetano y 1 mL de metanol se calentó a 120°C en un horno de microondas (Biotage Initiator) por 40 minutos. La mezcla luego se trató con NaOH 4 N (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El material filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 60-100% acetato de etilo/heptanos) para dar el compuesto del título (75 mg, 64,6% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,47 (ddd, J = 11,5, 8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 17,8, 10,4, 6,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,09 (m, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 6,98 – 6,93 (m, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 6,24 (ddd, J = 23,2, 2,6, 2,2 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,22 – 3,09 (m, 4H), 3,19 – 3,11 (m, 4H), 1,72 – 1,64 (m, 4H), 1,75 – 1,61 (m, 4H), 1,17 (dd, J = 18,8, 11,7 Hz, 1H), 0,87 – 0,74 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 464,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 300

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

El Ejemplo 300 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 295b, utilizando N, N-dimetilamina en lugar de morfolina, para dar la sal TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,07 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,86 (br s, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,54, 2,75 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,83 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 503,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 301

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

Ejemplo 301a

4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de etilo

El Ejemplo 301a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 138a en lugar del Ejemplo 168b, y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de etilo en lugar de ciclopropilmetanol, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 301b

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

El Ejemplo 301b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 301a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 3,99 (q, J = 7,02 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,24-3,39 (m, 6H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,12-1,16 (M, 6H). MS (ESI+) m/z 488,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 302

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

Ejemplo 302a

1-((3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil)sulfonil)pirrolidina

A una solución de ciclopropilmetanol (115 µL, 1,460 mmol) en dioxano (8 mL) a temperatura ambiente se agregó hidruro de sodio (78 mg, 1,947 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agregó Ejemplo 299a (300 mg, 0,973 mmol) como un sólido. La mezcla se calentó a 65 °C durante la noche. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (2X), cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 0-50% acetato de etilo/heptanos) para dar el compuesto del título (156mg, 44,5% de rendimiento)

Ejemplo 302b

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

Una mezcla del Ejemplo 302a (84 mg, 0,233 mmol), el Ejemplo 6a (100 mg, 0,233 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (13,49 mg, 0,012 mmol) y fluoruro de cesio (106

mg, 0,700 mmol) en 2 mL de dimetoxietano y 1 mL de metanol se purgó con gas nitrógeno y se calentó a 130 °C bajo condiciones de microondas (Biotage Initiator) durante 40 minutos.La mezcla luego se trató con NaOH 4 N(1mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 0-10% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (64 mg, 64,1% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 – 11,92 (m, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 6,9, 4,1 Hz, 2H), 6,17 – 6,03 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,7 Hz, 4H), 1,71 – 1,64 (m, 4H), 1,15 – 1,08 (m, 1H), 0,50 – 0,44 (m, 2H), 0,30 – 0,24 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 482,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 303

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

Ejemplo 303a

1-(4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)piperidin-1-il)etanona

El Ejemplo 303a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168b en lugar del Ejemplo 138a, y utilizando 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona en lugar de ciclopropilmetanol, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 303b

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

El Ejemplo 303b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 303a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,80-7,84 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,81-4,84 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24-3,39 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,12-1,16 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 458,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 304

4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]benzonitrilo

El Ejemplo 304 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando el Ejemplo 168c en lugar del Ejemplo 138a, y 4-cianofenol en lugar de 2,4-difluorofenol, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,09 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,92 (dd, J =

8,54, 2,54 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 6,22-6,23 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 434,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 305

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 305a

1-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)indolina

Una solución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobencen-1-sulfonilo (Aldrich) (2,53 g, 8,33 mmol), indolina (0,99 g, 8,33 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,60 mL, 9,16 mmol) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró para dar un aceite marrón que se solidificó en reposo. El producto crudo se recristalizó a partir de éter/heptano para dar el compuesto del título (1,99g, 5,59 mmol, 67% de rendimiento).

Ejemplo 305b

1-(3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenilsulfonil)indolina

El Ejemplo 305b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando ciclopropilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol y utilizando el Ejemplo 305a en lugar del Ejemplo 2a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 305c

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(indolin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 305c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 305b en lugar del ejemplo 6b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 305d

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(indolin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 305d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 305c en lugar del ejemplo 6c para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,24 (tt, J = 13,4, 6,6 Hz, 2H) 0,35 - 0,50 (m, 2H) 1,01 - 1,18 (m, 1H) 2,90 (t, J = 8,3 Hz, 2H) 3,54 (s, 3H) 3,90 (t, J = 8,4 Hz, 2H) 3,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H) 5,80-5,86 (m, 1H) 7,04 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H) 7,14-7,36 (m,

5H) 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,77 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H) 12,02 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 306

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(fenilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 306a

(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)bencil)(fenil)sulfano

El Ejemplo 306a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287d, utilizando tiofenóxido de sodio en lugar de tiometóxido de sodio, para dar el compuesto del título (815 mg, 100%).

Ejemplo 306b

2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-(fenilsulfonilmetil)benceno

El Ejemplo 306b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287e, utilizando el Ejemplo 306a en lugar del Ejemplo 287d, para dar el compuesto del título (867 mg, 99%).

Ejemplo 306c

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(fenilsulfonilmetil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 306c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287f, utilizando el Ejemplo 306b en lugar del Ejemplo 287e. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol de 0 a 2% en diclorometano) dio el compuesto del título (51 mg, 52%).

Ejemplo 306d

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(fenilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 306d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 287g, utilizando el Ejemplo 306c en lugar del Ejemplo 287f, para dar el compuesto del título (30 mg, 80%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 12,02 (s, 1 H) 7,69 - 7,81 (m, 3 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 7,34 - 7,46 (m, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 6,98 - 7,18 (m, 4 H) 6,80 (d, *J* = 8,48 Hz, 1 H) 6,09 (dd, *J* = 2,37, 1,70 Hz, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 3,52 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 507 $(M+H)^+$.

Ejemplo 307

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 307a

1-((3-bromo-4-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)fenil)sulfonil)pirrolidina

El Ejemplo 307a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 302a, utilizando (2,2-difluorociclopropil)metanol en lugar de ciclopropilmetanol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 307b

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 307b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 302b, utilizando 307a en lugar de 302a, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 7,76 (tt, J = 6,9, 3,5 Hz, 2H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 7,30 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 4,21 (dt, J = 18,8, 9,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 3,15 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 1H), 1,74 – 1,57 (m, 5H), 1,77 – 1,57 (m, 5H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 1,53 – 1,38 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 464,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 308

4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 308a

1-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)-3,3-difluoroazetidina

A una suspensión de ácido 3,3-difluoroazetidin clorhídrico (0,947 g, 7,31 mmol) en 20 mL diclorometano a 0 °C se agregó cloruro de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,80 mL , 16,1 mmol) seguido por la adición de una solución de 3-bromo-4-fluorobencen-1-sulfonilo (2,0 g, 7,3 mmol) en 4 mL de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a 55 °C durante 5 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El material filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 10-50% acetato de etilo/heptanos) para dar el compuesto del título (1,5 g, 62,1% de rendimiento)

Ejemplo 308b

1-((3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil)sulfonil)-3,3-difluoroazetidina

El Ejemplo 308b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 302a, utilizando el Ejemplo 308a en lugar del Ejemplo 299a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 308c

4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 308c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 302b, utilizando el Ejemplo 308b en lugar del Ejemplo 302a para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,12 – 6,08 (m, 1H), 4,26 (t, J = 12,7 Hz, 4H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,14 – 1,08 (m, 1H), 0,50 – 0,43 (m, 2H), 0,30 – 0,25 (m, 2H). MS (DCI+) m/z 491,4 $(M+CH3CN)^+$.

Ejemplo 309

4-{2-[2-(2-hidroxietil)fenoxi]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 304 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 2-(2-hidroxietil)fenol en lugar de 2,4-difluorofenol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,63, 1,53 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,54 Hz,1H), 6,29-6,31 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,46 (t, J = 7,02 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,02 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 439,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 310

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 310a

1-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

Una solución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobencen-1-sulfonilo (Combi-blocks) (250mg, 0,91 mmol), N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (218mg, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (5,7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó y residue se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano /gradient con MeOH) para dar el compuesto del título (220 mg, 69% de rendimiento).

Ejemplo 310b

1-(3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenilsulfonil-N,N-dimetil-3-amina

El Ejemplo 310b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando ciclopropilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol y utilizando el Ejemplo 310a en lugar del Ejemplo 2a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 310c

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 310c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 310b en lugar del ejemplo 6b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 310d

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 310d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 310c en lugar del ejemplo 6c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,25-0,31 (m, 2 H) 0,44-0,51 (m, 2 H) 1,06-1,17 (m, 1 H) 1,45-1,59 (m, 1 H) 1,86-1,97 (m, 1 H) 2,04 (s, 6 H) 2,52-2,57 (m, 1 H) 2,82-2,90 (m, 1 H) 3,07-3,18 (m, 1 H) 3,25-3,28 (m, 1 H) 3,34-3,42 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,98 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 6,12 (t, *J* = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,28-7,33 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,71-7,79 (m, 2 H) 12,04 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 471 $[M+H]^+$.

Ejemplo 311

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]piridin-3-il}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 311a

ácido 5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)nicotínico

Se combinaron ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (3 g, 12,69 mmol), 2,4-difluorofenol (3,30 g, 25,4 mmol) y carbonato de cesio (16,54 g, 50,8 mmol) en DMSO (25,4 mL), se calentó a 100 °C durante 6 horas, se enfrió, se diluyó con 150 mL de agua con hielo y el pH se ajustó a pH 3 con 1HCl 2M. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó hasta masa constante para dar el compuesto del título (2,84 g, 64%).

Ejemplo 311b

(5-bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il)metanol

El producto del Ejemplo 311a (1,0 g, 3,03 mmol) y complejo borano tetrahidrofurano (6,06 mL, 6,06 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (15,15 mL) y se calentó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió, se trató con 10 mL de metanol, se calentó a 50 °C durante 1 hora, se enfrió y se concentró. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 0-50% acetato de etilo en heptanos) dio el compuesto del título (0,73 g, 76%).

Ejemplo 311c

3-bromo-5-(bromometil)-2-(2,4-difluorofenoxi)piridina

Una solución del producto del Ejemplo 311b (0,73 g, 2,309 mmol) en diclorometano (11,55 mL) bajo nitrógeno se trató por goteo con tribromofosfina (0,218 mL, 2,309 mmol), se agitó durante una hora a temperatura ambiente y se vertió en agua helada y el pH se ajustó a pH 9 mediante la adición de bicarbonato ácido de sodio sólido por porciones. Se formó una emulsión que se separó parcialmente mediante filtración. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los orgánicos se combinaron, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0,75 g, 86%).

Ejemplo 311d

3-bromo-2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metiltiometil)piridina

El producto del Ejemplo 311c (0,75 g, 1,979 mmol) y tiometóxido de sodio (0,139 g, 1,979 mmol) se combinaron en dimetilformamida (3,96 mL), se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y se particionó en acetato de etilo y agua fría. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0,66 g, 96%).

Ejemplo 311e

3-bromo-2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(metilsulfonilmetil)piridina

Una solución del producto del Ejemplo 311d (0,66 g, 1,906 mmol) a 0 °C en metanol (7,33 mL) se trató con una solución de Oxona (2,461 g, 4,00 mmol) en agua (7,33 mL), se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano 0-5%) dio el compuesto del título (0,433 g, 60%).

Ejemplo 311f

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-((metilsulfonil)metil)piridin-3-il)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El producto del Ejemplo 311e (0,075 g, 0,198 mmol), el producto del Ejemplo 6a (0,085 g, 0,198 mmol),), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5,45 mg, 5,95 µmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamante (5,80 mg, 0,020 mmol) y fosfato de potasio (0,126 g, 0,595 mmol) se combinaron y se roció con argón durante 15 minutos. Mientras tanto una solución de 4:1 dioxano/agua (2 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos y se transfirió a través de una jeringa al recipiente de reacción bajo argón. La mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró, y se concentró.

La purificación mediante trituración en diclorometano dio el compuesto del título (0,083 g, 70%).

Ejemplo 311g

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]piridin-3-il}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El producto del Ejemplo 311f (0,083 g, 0,138 mmol), hidróxido de potasio (0,194 g, 3,46 mmol) y bromuro de N,N,N-trimetilhexadecan-1-aminio (2,52 mg, 6,92 µmol) se combinaron en dioxano (1,8 mL) /agua (0,9 mL) y se calentó a 100 °C durante 4 horas, se enfrió, y se particionó en acetato de etilo ajustando el pH a 7 con HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 0-4% metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (0,035 g, 57%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,14 (s, 1 H) 8,03 (dd, J = 22,74, 2,29 Hz, 2 H) 7,30 - 7,51 (m, 4 H) 7,03 - 7,17 (m, 1 H) 6,39 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo 312

4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Ejemplo 312a

4-(2-bromo-4-(etilsulfonil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

El Ejemplo 312a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 158, utilizando el Ejemplo 168b en lugar del Ejemplo 138a, y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo en lugar de ciclopropilmetanol, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 312b

4-[4-(etilsulfonil)-2-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

El Ejemplo 312b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 95d, utilizando el Ejemplo 312a en lugar del ejemplo 95c, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 7,79-7,842 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,14-3,32 (m, 6H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,12 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 515,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 313

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-fenilbencensulfonamida

Ejemplo 313a

3-bromo-4-fluoro-N-fenilbencensulfonamida

El Ejemplo 313a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 305a, utilizando anilina en lugar de indolina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluido con acetato de etilo al 10% en heptano) para dar compuesto del título

Ejemplo 313b

3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-N-fenilbencensulfonamida

El Ejemplo 313b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando ciclopropilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol y utilizando el Ejemplo 313a en lugar del Ejemplo 2a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 313c

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-fenilbencensulfonamida

El Ejemplo 313c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 313b en lugar del ejemplo 6b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 313d

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-fenilbencensulfonamida

El Ejemplo 313d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 313c en lugar del ejemplo 6c para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,25 (tt, J = 15,6, 7,6 Hz, 2H) 0,39 - 0,50 (m, 2H) 1,01 - 1,18 (m, 1H) 3,55 (s, 3H) 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H) 5,91 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H) 7,01-7,15 (m, 3H) 7,15-7,34 (m, 5H) 7,65-7,72 (m, 2H) 10,12 (s, 1H) 12,02 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 450 $[M+H]^+$.

Ejemplo 314

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 314a

4-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-2-yodobenceno

Una mezcla de 4-bromo-2-yodofenol (5,00 g, 16,7 mmol), bromometilciclopropano (2,26 g, 16,7 mmol) y carbonato de cesio (6,54 g, 20,1 mmol) en 15 mL dimetilformamida se agitó a 50 °C durante la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El material filtrado se concentró para dar compuesto del título (5,84 g, 99% de rendimiento).

Ejemplo 314b

4-(5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla del Ejemplo 6a (1,1 g, 2,57 mmol), el Ejemplo 314a (0,907 g, 2,57 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,060 g, 0,21 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,094 g, 0,103 mmol), y fosfato de potasio (1,635 g, 7,70 mmol) en 15 mL dioxano y 5 mL agua se purgó con gas nitrógeno y luego se calentó a 55 °C durante 3 horas. Se agregó cloruro de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 0-80% acetato de etilo/heptanos) para dar el compuesto del título (1,24 g, 92% de rendimiento).

Ejemplo 314c

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Una mezcla del Ejemplo 314b (100 mg, 0,190 mmol) , trifluoro(pirrolidin-1-ilmetil)borato de potasio (36,2 mg, 0,190 mmol), acetato de paladio(II) (2,55 mg, 0,011 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (10,85 mg, 0,023 mmol), y carbonato de cesio (185 mg, 0,569 mmol) en 4 mL de dioxano/agua (9:1) se purgó con gas nitrógeno y luego se calentó bajo condiciones de microondas (Biotage Initiator) a 140 oC por 40 minutos. La mezcla de reacción luego se trató con 2 mL de NaOH 4 N y se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator) a 100 °C por 30 minutos. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El material filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 2-14% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (8,0 mg, , 11% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,43 (s, 4H), 1,68 (s, 4H), 1,13 – 0,98 (m, 1H), 0,48 – 0,36 (m, 2H), 0,26 – 0,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 378,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 315

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(piridin-3-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Una suspensión del Ejemplo 314b (100 mg, 0,190 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (23,31 mg, 0,190 mmol), carbonato de sodio (60,3 mg, 0,569 mmol), y tris(dibencilidenacetone)-dipaladio(0) (15,48 mg, 0,019 mmol) en 4 mL dioxano-agua (3:1)

se calentó bajo nitrógeno bajo condiciones de microondass (Biotage Initiator) a 120 °C por 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con 1 mL NaOH acuoso 4 N y se calentó a 120 °C bajo condiciones de microondas nuevamente por 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X), se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El material filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-10% metanol/diclorometano gradient) para dar el compuesto del título (53mg, 75% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,95 (s, 1H), 8,90 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,56 – 8,49 (m, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,45 (ddd, *J* = 7,9, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,15 – 1,04 (m, 1H), 0,49 – 0,42 (m, 2H), 0,28 – 0,21 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 372,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 316

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 316 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 314c, utilizando trifluoro(morfolinometil)borato de potasio en lugar de trifluoro(pirrolidin-1-ilmetil)borato de potasio para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,21 – 6,14 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,17 – 1,02 (m, 1H), 0,51 – 0,42 (m, 2H), 0,28 – 0,21 (m, 2H).). MS (ESI+) m/z 394,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 317

4-{5-(etilsulfonil)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 317 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138b, utilizando 3-(hidroximetil)fenol en lugar de 2,4-difluorofenol, y Ejemplo 168c en lugar del Ejemplo 138a, respectivamente, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 2 H), 6,97 (dd, J = 7,93, 2,14 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,34 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 439,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 318

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 318 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 315, utilizando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolen lugar de ácido piridin-3-ilborónico para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 6,3, 0,6 Hz, 1H), 7,48 (q, J = 2,2 Hz, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,21 – 6,05 (m, 1H), 3,83 (d, J = 4,9 Hz, 5H), 3,56 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,06 – 1,02 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 2H), 0,24 – 0,19 (m, 2H).). MS (ESI+) m/z 375,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 319

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 319a

1-(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenilsulfonil)indolina

El Ejemplo 319a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 2b, utilizando 2,4-difluorofenol en lugar de fenol y utilizando el Ejemplo 305a en lugar del Ejemplo 2a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 319b

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(indolin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 319b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 319a en lugar del ejemplo 6b, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 319c

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 319c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, y utilizando el Ejemplo 319b en lugar del ejemplo 6c para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 2,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H) 3,55 (s, 3H) 3,93 (t, J = 8,3 Hz, 2H) 5,98 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H) 6,91 (dd, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H) 6,98-7,29 (m, 6H) 7,34-7,58 (m, 3H) 7,74-7,91 (m, 2H) 12,08 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 534 $[M+H]^+$.

Ejemplo 320

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida

Ejemplo 320a

5-bromo-1,4-dimetil-3-nitropiridin-2(1H)-ona

El Ejemplo 320a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 1e, utilizando el Ejemplo 1d en lugar de 5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-ol, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 320b

3-amino-5-bromo-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona

El Ejemplo 320b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7b, utilizando el Ejemplo 320a en lugar del Ejemplo 7a, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 320c

4-bromo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 320b (1 g, 4,61 mmol), anhídrido acético (1,304 mL, 13,82 mmol), y acetato de potasio (0,543 g, 5,53 mmol) se agitaron en tolueno (25mL) durante 18 horas. Se agregó Nitrito de isoamilo (0,930 mL, 6,91 mmol) por goteo y la solución se calentó a 80°C durante 24 horas. La solución se enfrió, se agregó agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo al 30% en hexanos para dar 0,415 g del compuesto del título.

Ejemplo 320d

4-bromo-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 320c (0,228 g, 1,000 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se trató con hidruro de sodio (0,060 g, 1,500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución se agregó (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,200 g, 1,200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, aceduebte de gratato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título (0,301 g, 0,840 mmol, 84 % de rendimiento).

Ejemplo 320e

4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 320e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138a, utilizando el Ejemplo 320d en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-

(metilsulfonil)benceno, y Ejemplo 148c en lugar del ejemplo 6a, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 320f

N-(4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil)-N-(etilsulfonil)etansulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 320e (0,1 g, 0,201 mmol), cloruro de etansulfonilo (0,077 g, 0,602 mmol), y trietilamina (0,081 g, 0,802 mmol) en diclorometano se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (4:1 acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (0,11 g, 0,161 mmol, 80% de rendimiento).

Ejemplo 320g

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida

El Ejemplo 320f en diclorometano (3 mL) se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,837 g, 16,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, y el residuo se colocó en alto vacío por 1 hora. Luego se trató con dioxano (5 mL) e hidróxido de sodio 2,0 N (1,611 mL, 3,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre 0,1% HCl y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo luego se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (10-80% acetonitrilo en 0,1% TFA agua) para dar la sal TFA del compuesto del título (0,055 g, 0,119 mmol, 74,1% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,80 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,85 Hz,1H), 3,56 (s, 3H), 3,13 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 461,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 321

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona

Ejemplo 321a

2-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El Ejemplo 287e (1,13 g, 3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,52 g, 6 mmol), acetato de potasio (1,18 g, 12 mmol), y bis(trifenilfosfin)paladio(II) cloruro de (0,126 g, 0,18 mmol) se combinaron en a un vial de microondas de 20 ml y se roció con nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se

agregó dioxano con burbujeo de nitrógeno (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo L 0 a 10% en diclorometano) y luego se trituró con heptano para dar el compuesto del título (0,64 g, 50%).

Ejemplo 321b

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 320d (0,04 g, 0,112 mmol), el Ejemplo 321a (0,052 g, 0,123 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,0031 g, 3,35 µmol), (1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfaadamantano (0,0033 g, 0,011 mmol) y carbonato de sodio (0,051 g, 0,48 mmol) se combinaron en un vial de microondas de 5-mL y se roció con nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se agregó dioxano con burbujeo de nitrógeno (0,8 mL) y agua (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol de 0 al 10% en diclorometano) para dar el compuesto del título (0,06 g, 93%).

Ejemplo 321c

4-{2-(2,4-difluorofenoxi)-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 321b (0,06 g, 0,104 mmol) se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL, 26,1 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18, CH_3CN/agua (0,1%TFA), 20-80%) para dar el compuesto del título (0,03 g, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,29 (m, J = 9,23, 9,23, 5,65 Hz, 1H), 7,09 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 322

4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona

Ejemplo 322a

etil(4-fluorofenil)sulfano

Se agregó trietilamina (5,44 mL, 39 mmol) a una solución de 4-fluorobencenotiol (5 g, 39 mmol) y iodoetano (3,78 mL, 46,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtró. El material filtrado se concentró, se trituró con hexano, y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (4,8 g, 76%).

Ejemplo 322b

1-(etilsulfonil)-4-fluorobenceno

El Ejemplo 322a (5 g, 32 mmol) en diclorometano (200 mL) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (14,3 g, 70,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido formado durante la mezcla de reacción se retiró mediante filtración y se lavó con más diclorometano. El material filtrado combinado se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (50 mL, dos veces) y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo al 15%en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4,6 g, 76%).

Ejemplo 322c

2-bromo-4-(etilsulfonil)-1-fluorobenceno

El Ejemplo 322b (1 g, 5,31 mmol) en ácido sulfúrico (6 mL, 113 mmol) se trató con *N*-bromosuccinimida (1,04 g, 5,84 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría tres veces, y se secó en un horno de vacío por 16 horas. El sólido luego se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 9-20% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,1 g, 78%).

Ejemplo 322d

2-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,665 g, 2,62 mmol), el Ejemplo 322c (0,5 g, 1,9 mmol), acetato de potasio (0,367 g, 3,74 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (0,041 g, 0,056 mmol) se combinaron en una mezcla de dioxano con burbujeo de argón (10 mL)/dimetilsulfóxido (0,3 mL) y se calentó a 90 °C bajo argón por 24 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua y se filtró a través de un tapón de Celite para eliminar elemental paladio. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo por 15 minutos, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró en una

cantidad mínima de heptano/éter dietílico (20:1) y se filtró para dar producto crudo. Este material luego se disolvió en acetato de etilo, se trató nuevamente con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró, y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de heptano/acetato de etilo (9:1) para dar el compuesto del título (0,3 g, 77%).

Ejemplo 322e

4-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 322e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 321b, utilizando el Ejemplo 322d en lugar del Ejemplo 321a, para dar el compuesto del título (0,0635 g, 55%).

Ejemplo 322f

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 322e (0,0635 g, 0,136 mmol), 2,4-difluorofenol (0,021 g, 0,164 mmol) y carbonato de cesio (0,089 g, 0,273 mmol) se combinaron en un vial de 4 ml con dimetilsulfóxido (1,5 mL), se agitó a 60 °C durante 8 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol de 0 al 8% en diclorometano) para dar el compuesto del título (0,0574 g, 73%).

Ejemplo 322g

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 322g se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 321c, utilizando el Ejemplo 322f en lugar del Ejemplo 321b, para dar el compuesto del título (0,0299 g, 67%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1H), 7,54 (m, 3 H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,35 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 323

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona

Ejemplo 323a

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

Se trató ciclopropilmetanol (0,018 g, 0,25 mmol) en dioxano (0,75 mL) con hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%) (0,023 g, 0,587 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó una solución del Ejemplo 322e (0,0683 g, 0,147 mmol) en dioxano (0,75 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron más ciclopropilmetanol (0,018 g, 0,249 mmol) e hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%) (0,023 g, 0,587 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo entre 0 y 30% en diclorometano) para dar el compuesto del título (0,0685 g, 90%).

Ejemplo 323b

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 323b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 321c, utilizando el Ejemplo 323a en lugar del Ejemplo 321b, para dar el compuesto del título (0,0302 g, 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14,07 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,27 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 388,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 324

N-[2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida

Ejemplo 324a

ácido 4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-nitrobenzoico

El Ejemplo 324a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7a, utilizando ácido 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoico en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (Combi Blocks) y utilizando 2,4-difluorofenol en lugar de fenol para dar el compuesto del título.

Ejemplo 324b

4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

Se agregó cloruro de oxalilo (1,4 mL, 16,6 mmol) por goteo a una suspensión a 0° C del Ejemplo 324a (5,47 g, 14,6 mmol) y diclorometano (65 mL). Se agregaron 3 gotas de dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de enfriar a 0° C, se agregó por goteo metanol (12 mL, 296 mmol) . La solución se agitó durante 15 minutos a 0° C y por 2,5 horas a temperatura ambiente. La

solución se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (5,42 g, 96% de rendimiento).

Ejemplo 324c

2-amino-4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El Ejemplo 324c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7b, utilizando el Ejemplo 324b en lugar del Ejemplo 7a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 324d

ácido 4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(etilsulfonamido)benzoico

El Ejemplo 324d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7c, utilizando el Ejemplo 324c en lugar del Ejemplo 7b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 324e

4-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-2-(etilsulfonamido)benzamida

Se agregó por goteo cloruro de oxalilo (0,046 mL, 0,54 mmol) a una suspensión del Ejemplo 324d (214mg, 0,49 mmol) y diclorometano (2,2 mL). Se agregó 1 gota de dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se secó (al vacío). El cloruro ácido resultante se suspendió en tetrahidrofurano (1,0 mL) y se enfrió a 0° C mientras se agregaba hidróxido de amonio (0,65 mL, 4,7 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo y la solución se lavó con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente 1-8 % metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (176 mg, 82 % de rendimiento).

Ejemplo 324f

N-(5-bromo-2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)etansulfonamida

A una suspensión del Ejemplo 324e (230 mg, 0,53 mmol) y dioxano (1,5 mL) se agregó piridina (0,14 mL, 1,7 mmol) seguida por anhídrido 2,2,2-trifluoro acético (0,14 mL, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 5-acetato de etilo al 40%/heptano) para dar el compuesto del título (135 mg, 61% de rendimiento).

Ejemplo 324g

N-(2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)etansulfonamida

El Ejemplo 324g se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 324f en lugar del ejemplo 6b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 324h

N-(2-ciano-4-(2,4-difluorofenoxi)-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil)etansulfonamida

El Ejemplo 324h se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 324g en lugar del Ejemplo 6c para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 3,20 (q, J = 7,46, 5,76 Hz, 2 H) 3,54 - 3,57 (m, 3 H) 6,32 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,32 (t, J = 2,71 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 12,13 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 485 $[M+H]^+$.

Ejemplo 325

4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

El Ejemplo 325 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 315, utilizando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo en lugar de ácido piridin-3-ilborónico para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,13 – 6,09 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (dd, J = 9,1, 3,4 Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,42 (d, J = 5,3 Hz, 9H), 1,06 – 0,97 (m, 1H), 0,46 – 0,38 (m, 2H), 0,26 – 0,17 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 476,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 326

4-[5-(6-aminopiridin-3-il)-2-(ciclopropilmetoxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 326 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 315, utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina en lugar de ácido piridin-3-ilborónico para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 6,3, 2,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,7 Hz,

2H), 3,57 (s, 3H), 1,14 – 1,00 (m, 1H), 0,51 – 0,38 (m, 2H), 0,27 – 0,14 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 327

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

Ejemplo 327a

1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

El Ejemplo 327a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6a, utilizando el Ejemplo 70e en lugar del Ejemplo 1e, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 327b

1-bencil-4-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

El Ejemplo 327b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138a, utilizando el Ejemplo 327a en lugar del ejemplo 6a, y Ejemplo 168b en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 327c

4-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

El Ejemplo 327c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 70j, utilizando el Ejemplo 327b en lugar del Ejemplo 70i, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 327d

ácido 4-(2-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-(etilsulfonil)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

A la solución del Ejemplo 327c (1 g, 2,460 mmol) y (2,2-difluorociclopropilo) metanol (0,532 g, 4,92 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) se agregó carbonato de cesio (1,203 g, 3,69 mmol). La mezcla de reacción se selló en un vial para microondas y se calentó a 110 °C durante 5 días. Durante los 5 días, se agregaron tres lotes adicionales de (2,2-difluorociclopropil)metanol (0,532 g, 4,92 mmol) en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (150 mL) y agua (150 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el etiléster correspondiente(1,2 g, 1,869 mmol, 76 % de rendimiento). La capa acuosa se ajustó a un

pH de aproximadamente 3 con HCl 1N y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,30 g, 0,64 mmol).

Ejemplo 327e

4-{2-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-(etilsulfonil)fenil}-6-metil-7-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

A una solución del Ejemplo 327d (0,070g, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) se agregaron cloruro de oxalilo (0,026 mL, 0,300 mmol) y dimetilformamida (0,581 µl, 7,50 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (5 mL) y se trató con 2,2,2-trifluoroetilamina (0,048 mL, 0,600 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se particionó entre agua (15 mL) y acetato de etilo (25mL). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (15 mL) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18, fase móvil A:agua (10 mM NH_4HCO_3); B: acetonitrilo, Gradiente 25-60% B en A) para dar el compuesto del título (70 mg, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,66 – 7,25 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,05 (tt, *J* = 9,2, 4,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,00 (td, *J* = 12,0, 7,3 Hz, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 548,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 328

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 328a

1-((metilsulfonil)metil)-4-nitrobenceno

A una solución de bromuro de 4-nitrobencilo (10,02 g, 46,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se agregó metansulfinato de sodio (7,10 g, 69,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y se filtró a través de una frita para dar el compuesto del título.

Ejemplo 328b

4-((metilsulfonil)metil)anilina

El Ejemplo 328a (8,2 g, 38,1 mmol) y tetrahidrofurano (200 mL) se agregaron a 5% Pd/C, húmedo (1,6 g, 0,376 mmol) en un matraz de presión de 50 mL y se agitó durante 2 horas a 30 psi y 50 °C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nylon y se lavó con una cantidad pequeña de tetrahidrofurano y metanol. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título.

Ejemplo 328c

2-yodo-4-((metilsulfonil)metil)anilina

A una solución del Ejemplo 328b (3,80 g, 20,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (103 mL) se agregó N-yodosuccinimida (5,08 g, 22,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con 150 mL de tiosulfato de sodio acuoso al 10% y 100 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado y se concentró. Se agregó agua, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. La suspensión se filtró, y los sólidos se recogieron, se enjuagó con agua, y se secó durante la noche para dar el compuesto del título.

Ejemplo 328d

N-(ciclopropilmetil)-2-yodo-4-((metilsulfonil)metil)anilina

El Ejemplo 328c (0,200 g, 0,643 mmol) y ciclopropancarbaldehido (0,062 mL, 0,836 mmol) se suspendieron en diclorometano (3,21 mL) y metanol (3,21 mL). Se agregó ácido acético (0,368 mL, 6,43 mmol) . La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó Cianoborohidruro con soporte de polímero (0,817 g, 1,928 mmol) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ciclopropancarbaldehido (0,062 mL, 0,836 mmol) , y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó a fondo con diclorometano, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 20-100% acetato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 328e

4-(2-((ciclopropilmetil)amino)-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 328e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4a, utilizando el Ejemplo 328d en lugar del Ejemplo 7c para dar el compuesto del título.

Ejemplo 328f

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 328f se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4b, utilizando el Ejemplo 328e en lugar del ejemplo 4a para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (bs, 1H), 7,29 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J =

8,3 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,05 - 0,92 (m, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 2H), 0,19 - 0,10 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 386,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 329

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 329a

2-bromo-N-(ciclopropilmetil)-4-(metilsulfonil)anilina

El Ejemplo 329a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 147a, utilizando ciclopropilmetanamina en lugar de ciclohexanamina para dar el compuesto del título.

Ejemplo 329b

4-(2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 329b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 7d, utilizando el producto del Ejemplo 329a en lugar del producto del Ejemplo 7c y agitando a 100 °C durante 30 minutos, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 329c

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 329c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 (Método B), utilizando el producto del Ejemplo 329b en lugar del producto del Ejemplo 7d, y se purificó mediante HPLC preparativa (C18, 10-100 % acetonitrilo en 0,1 % TFA/agua) para dar la sal TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (bds, 1H), 7,67 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 1,01 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 372,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 330

4-[5-(etilsulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 330a

4-(5-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla del Ejemplo 168b (0,935 g, 3,50 mmol), el Ejemplo 6a (1,5 g, 3,5 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,202 g, 0,175 mmol) y fluoruro de cesio (1,596 g, 10,51 mmol) en 12 mL dimetoxietano y 4 mL metanol se calentó a 120 °C bajo condiciones de microondas durante 40 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se

absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, gradiente de 0-10% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (1,01 g, 86% de rendimiento).

Ejemplo 330b

4-[5-(etilsulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Una mezcla del Ejemplo 330a (90 mg, 0,27 mmol) y pirrolidina (668 µL, 8,08 mmol) en 1 mL DMSO se calentó a 160 °C en condiciones de microondas por 30 minutos. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (C18, 10-80% CH_3CN/agua (0,1% TFA)) para dar el compuesto del título (37 mg, 35,7 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,07 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,99 – 5,94 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,06 (s, 4H), 1,69 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 386,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 331

4-[5-(etilsulfonil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 331 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 330b, utilizando N-metilpiperazina en lugar de pirrolidina, para dar la sal TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 6,17 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,28 (q, J = 7,4 Hz, 4H), 2,94 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 415,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 332

4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 332a

4-(2-amino-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 6a (1,71 g, 4,00 mmol), 2-bromo-4-(metilsulfonil)anilina (1,00 g, 4,00 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,110 g, 0,120 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamante (0,117 g, 0,400 mmol) y carbonato de sodio (1,48 g, 14,0 mmol) se combinaron y se purgó con argón durante 15 minutos. Una mezcla de dioxano (21,3 mL) y agua (5,3 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se transfirió al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (2,06 g, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 332b

4-(2-((4-fluorofenil)amino)-5-(metilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 332a (47,2 mg, 0,100 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (17,5 mg, 0,100 mmol), diacetoxipaladio (0,9 mg, 4 µmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (3,8 mg, 8,0 µmol) y carbonato de cesio (45,6 mg, 0,140 mmol) se combinaron en una mezcla de tolueno (1,6 mL) y *tert*-butanol (0,4 mL). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se particionó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro, se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 2 a 4% metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (30 mg, 53%).

Ejemplo 332c

4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-(metilsulfonil)fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 332b (28 mg, 0,050 mmol), hidróxido de potasio (41,7 mg, 0,743 mmol) y bromuro de cetiltrimetilamonio (0,90 mg, 2,5 µmol) se combinaron en una mezcla de tetrahidrofurano (2 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó agua, y el pH se ajustó a pH 7 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado dos veces, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 2 a 4% metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (13 mg, 64%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1 H) 7,57 - 7,71 (m, 3 H) 7,34 (s, 1 H) 7,08 - 7,27 (m, 6 H) 6,06 (t, J = 2,20 Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 412 $(M+H)^+$.

Ejemplo 333

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)bencensulfonamida

Ejemplo 333a

3-bromo-4-fluoro-N-(piridin-3-ilmetil)bencensulfonamida

El Ejemplo 333a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 305a, utilizando piridin-3-ilmetanamina en lugar de indolina. El producto crudo se purificó mediante cristalización a partir de acetato de etilo/éter etílico para dar compuesto del título

Ejemplo 333b

3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(piridin-3-ilmetil)bencensulfonamida

El Ejemplo 333b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando ciclopropilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol y utilizando el Ejemplo 333a en lugar del Ejemplo 2a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 333c

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)bencensulfonamida

El Ejemplo 333c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 333b en lugar del ejemplo 6b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 333d

4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-N-(piridin-3-ilmetil)bencensulfonamida

El Ejemplo 333d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 333c en lugar del ejemplo 6c, y se purificó mediante HPLC preparativa (C18, 10-100 % acetonitrilo en 0,1 % TFA/agua) para dar la sal TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1 H) 8,55 (s, 2 H) 8,17 (t, J = 6,44 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 2 H) 7,50 (dd, J = 7,12, 4,75 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 6,10 - 6,16 (m, 1 H) 4,11 (d, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,95 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 1,03 - 1,19 (m, 1 H) 0,44 - 0,52 (m, 2 H) 0,24 - 0,31 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 465,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 334

4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3'-fluorobifenil-3-il]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 334a

4-(5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 334a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 314a en lugar del ejemplo 6b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 334b

4-(4-(ciclopropilmetoxi)-3'-fluorobifenil-3-il)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 334b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 334a en lugar del ejemplo 6b y utilizando (3-fluorofenil)borónico ácido en lugar del ejemplo 6a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 334c

4-(4-(ciclopropilmetoxi)-3'-fluorobifenil-3-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 334c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 334b en lugar del ejemplo 6c para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,22 - 0,28 (m, 2 H) 0,42 - 0,49 (m, 2 H) 1,03 - 1,14 (m, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,90 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 6,17 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 2 H) 7,27 (t, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,42 - 7,55 (m, 3 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H) 11,98 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 335

4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 335a

4-(2-amino-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 335a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4a, utilizando el Ejemplo 328c en lugar del Ejemplo 7c para dar el compuesto del título.

Ejemplo 335b

4-(2-((4-fluorofenil)amino)-5-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Se suspendieron 4-Bromofluorobenceno (0,027 mL, 0,25 mmol), el Ejemplo 335a (0,100 g, 0,206 mmol), acetato de paladio (II) (1,849 mg, 8,24 µmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (7,85 mg, 0,016 mmol), y carbonato de cesio (0,094 g, 0,29 mmol) en tolueno (1,37 mL) y t-butanol (0,69 mL). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 30 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de 2,5g de Celite y se enjuagó a fondo con acetato de etilo. El material filtrado se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y mercaptopropilo en gel de sílice, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 0-4% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 335c

4-{2-[(4-fluorofenil)amino]-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 335c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4b, utilizando el Ejemplo 335b en lugar del ejemplo 4a para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,99 (bs, 1H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 4H), 6,97 - 7,07 (m, 4H), 6,06 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,40 (bs, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 426,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 336

[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]acetonitrilo

Una mezcla del Ejemplo 314b (100 mg, 0,190 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (44,4 mg, 0,228 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (15,5 mg, 0,019 mmol), y fluoruro de potasio (44,1 mg, 0,758 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1,9 mL) y agua (0,75 mL) se purgó con gas nitrógeno y se calentó bajo condiciones de microondas a 130 °C durante 1,5 horas. La mezcla luego se trató con 1 mL de NaOH 4N y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo, y la capa acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2X), cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El material filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 0-8% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (30 mg, 48% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 4H), 7,30 – 7,25 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,11 – 1,02 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H), 0,48 – 0,39 (m, 2H), 0,49 – 0,35 (m, 2H), 0,31 – 0,18 (m, 2H), 0,26 – 0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 334,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 337

N-{4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil}etansulfonamida

Ejemplo 337a

4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-bencil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

El Ejemplo 337a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138a, utilizando el Ejemplo 70e en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno, y Ejemplo 148c en lugar del ejemplo 6a, respectivamente, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 337b

1-bencil-4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(N-(etilsulfonil)etilsulfonamido)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

El Ejemplo 337b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 320f, utilizando el Ejemplo 337a en lugar del Ejemplo 320e, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 337c

4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(N-(etilsulfonil)etilsulfonamido)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

El Ejemplo 337c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 70j, utilizando el Ejemplo 337b en lugar del Ejemplo 70i, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 337d

ácido 4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonamido)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

El Ejemplo 337d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 70k, utilizando el Ejemplo 337c en lugar del Ejemplo 70j, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 337e

N-{4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[2-(hidroximetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil}etansulfonamida

El Ejemplo 337d (0,060 g, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se trató con borano 1,0 N (0,119 mL, 0,119 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con más acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18, 10-100% acetonitrilo en 0,1% TFA/agua) para dar el producto del título. (0,035 g, 60% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,81 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 2,59 Hz, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,10 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 490,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 338

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etansulfonamida

Ejemplo 338a

Cloruro de 4-(2-(2,4-difluorofenoxi)-5-(etilsulfonamido)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonilo

El Ejemplo 338a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13a, utilizando el Ejemplo 337d en lugar del Ejemplo 10, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 338b

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etansulfonamida

El Ejemplo 338b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 13b, utilizando el Ejemplo 338a en lugar del Ejemplo 13a, y 1-metilpiperazina en lugar de etilamina, respectivamente, para dar la sal TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,53 (s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,02-3,43 (m, 6H), 2,84 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 586,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 339

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-{6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etansulfonamida

El Ejemplo 339 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 337e, utilizando el Ejemplo 338b en lugar del Ejemplo 337d, para dar la sal TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,01 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,11 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 2,95 (br s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,35 (br s, 2H), 1,24 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 572,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 340

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 325 (100 mg, 0,210 mmol) en 2 mL diclorometano se trató con 1 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó. El residuo se trató con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo (4X). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (26 mg, 32,9% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,94 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 5,3, 3,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (m, 2H), 3,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,09 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,73 – 2,53 (m, 2H), 1,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,55 (qd, J = 12,4, 3,8 Hz,

2H), 1,12 – 1,01 (m, 1H), 0,49 – 0,38 (m, 2H), 0,25 – 0,17 (m, 2H). MS ((DCI+) m/z 376,5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 341

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(2-metoxietil)etansulfonamida

En un vial de 4 mL se agregó (azidocarbonil) dipiperidina (ADDP) (25,9 mg, 0,102 mmol) en tolueno anhidro. El vial se introdujo en una caja seca y se agregó tributilfosfina (41,5 mg, 3 eq, 0,205 mmol) al vial. Esta mezcla se agitó hasta que la solución se tornó límpida. A esta solución se agregó una solución de 2-metoxietanol en tetrahidrofurano anhidro (1,2 equivalentes, 0,082 mmol, 6,24 mg). Esta mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó una solución del Ejemplo 36e (0,068mmol, 31,4 mg) en tolueno anhidro/tetrahidrofurano anhidro (1:1 v/v) (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en la caja seca. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y el residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18, 10-100% acetonitrilo en 0,1% TFA/agua) para dar el compuesto del título (4,24%, 1,5 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,49 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,37 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,35 - 7,36 (m, 1 H), 7,34 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 6,87 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 6,30 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 3,78 - 3,81 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,37 (t, *J*=5,65 Hz, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,16 (t, *J*=7,32 Hz, 2 H), 1,26 (t, *J*=7,48 Hz, 3 H). ESI^+ m/z= 518,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 342

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(piridin-2-ilmetil)etansulfonamida

El Ejemplo 342 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 341, utilizando piridin-2-ilmetanol en lugar de 2-metoxietanol, para dar la sal TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 8,60 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 8,07 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J*=7,02, 5,80 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J*=8,85, 2,75 Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,33 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,81 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,17 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,33 (q, *J*=7,43 Hz, 2 H), 1,31 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H). ESI^+ m/z= 551,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 343

N-(ciclopropilmetil)-N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida

El Ejemplo 343 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 341, utilizando ciclopropilmetanol en lugar de 2-metoxietanol,

para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,51 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,34 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 6,88 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,29 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,52 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H), 3,12 - 3,18 (m, 2 H), 1,26 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H), 0,83 - 0,93 (m, 1 H), 0,40 - 0,45 (m, 2 H), 0,08 - 0,13 (m, 2 H). ESI$^+$ m/z= 514,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 344

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]etansulfonamida

El Ejemplo 344 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 341, utilizando 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona en lugar de 2-metoxietanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,50 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,33 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 6,84 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 3,83 (t, *J*=5,65 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,27 - 3,32 (m, 4 H), 3,14 (q, *J*=7,32 Hz, 2 H), 2,11 (t, *J*=8,09 Hz, 2 H), 1,74 - 1,82 (m, 2 H), 1,25 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H). ESI$^+$ m/z= 571,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 345

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)etansulfonamida

El Ejemplo 345 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 341, utilizando (tetrahidrofurano-2-il)metanol en lugar de 2-metoxietanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,51 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,34 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 6,86 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 3,78 - 3,84 (m, 1 H), 3,58 - 3,70 (m, 4 H), 3,57 (s, 3 H), 3,13 - 3,19 (m, 2 H), 1,73 - 1,93 (m, 3 H), 1,51 - 1,59 (m, 1 H), 1,25 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H). ESI$^+$ m/z= 544,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 346

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)etansulfonamida

El Ejemplo 346 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 341, utilizando 3,3,3-trifluoropropan-1-ol en lugar de 2-metoxietanol, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,54 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 6,89 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 3,93 - 3,98 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,18 (q, *J*=7,32 Hz, 2 H), 2,41 - 2,51 (m, 2 H), 1,25 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H). ESI$^+$ m/z= 556,0$(M+H)^+$.

Ejemplo 347

4-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-fluorofenil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencensulfonamida

Ejemplo 347a

3-bromo-4-fluoro-N-(4-fluorofenil)bencensulfonamida

El Ejemplo 347a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 305a, utilizando 4-fluoroanilina en lugar de indolina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10% acetato de etilo en heptano) para dar compuesto del título

Ejemplo 347b

3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-fluorofenil)bencensulfonamida

El Ejemplo 347b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando ciclopropilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol y utilizando el Ejemplo 347a en lugar del Ejemplo 2a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 347c

4-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-fluorofenil)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencensulfonamida

El Ejemplo 347c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 347b en lugar del ejemplo 6b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 347d

4-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-fluorofenil)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bencensulfonamida

El Ejemplo 347d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 347c en lugar del ejemplo 6c para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,20 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 6,78 Hz, 4 H) 5,88 - 5,95 (m, 1 H) 3,92 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 1,02 - 1,17 (m, 1 H) 0,43 - 0,50 (m, 2 H) 0,22 - 0,30 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 468,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 348

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 348a

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 348a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 334a en lugar del ejemplo 6b y

utilizando (6-fluoropiridin-3-il)borónico ácido en lugar del ejemplo 6a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 348b

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 348b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 348a en lugar del ejemplo 6c para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,21 - 0,28 (m, 2 H) 0,41 - 0,49 (m, 2 H) 1,03 - 1,15 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,91 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 6,17 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,17 - 7,28 (m, 3 H) 733 (s, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H) 8,23 - 8,32 (m, 1 H) 8,54 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 11,95 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 390 $[M+H]^+$.

Ejemplo 349

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(3-formil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida

Ejemplo 349a

4-bromo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla del Ejemplo 1e (7 g, 18,36 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,08 g, 73,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y agua (20 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 300 mL de agua. El sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío para dar el compuesto del título (3,92 g, 17,26 mmol, 94% de rendimiento).

Ejemplo 349b

4-bromo-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 349a (3,92 g, 17,26 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se trató con 60% hidruro de sodio (1,036 g, 25,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución se agregó (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (4,58 mL, 25,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El sólido resultante se retiró por filtración, y el material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20% acetato de etilo en helptanes) para dar el compuesto del título (5,84 g, 95% de rendimiento).

Ejemplo 349c

4-bromo-6-metil-7-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carbaldehido

El Ejemplo 349b (3,92 g, 17,3 mmol) en dimetilformamida (15 mL) se trató con oxicloruro de fósforo de (9,66 mL, 104 mmol) por goteo a 0 °C. Luego de completarse la adición, la solución se calentó a 80 °C por 6 horas. Luego de enfriar a temperatura

ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50-100% acetato de etilo/heptanos) para dar el compuesto del título (1,35 g, 20,3% de rendimiento).

Ejemplo 349d

4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-7-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carbaldehido

El Ejemplo 349d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 138a, utilizando el Ejemplo 349c en lugar de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno, y Ejemplo 148c en lugar del ejemplo 6a, respectivamente, para dar el compuesto del título. Después de la separación acuosa, el producto crudo se usó para la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo 349e

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(3-formil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 349d (0,5 g, 0,951 mmol), cloruro de etansulfonilo (0,226 mL, 2,38 mmol) y trietilamina (0,817 mL, 5,71 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con diclorometano (3 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se trató con dioxano (10 mL) y NaOH 2,0 N (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,42 g, 0,862 mmol, 91% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,07 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,40, (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 6,89-6,97 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,10 (q, J = 7,32 Hz, 2H),1,21 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 488,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 350

N-{4-(2,4-difluorofenoxi)-3-[6-metil-3-(morfolin-4-ilmetil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil}etansulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 349e (0,04 g, 0,082 mmol), morfolina (0,014 g, 0,164 mmol), y triacetoxihidroborato de sodio (0,035 g, 0,164 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18, 10-100% acetonitrilo en 0,1% TFA/agua) para dar la sal TFA del compuesto del título (0,035 g, 0,052 mmol, 63,4% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,59 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,58, (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 4H), 7,00-7,09 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,16 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 2,37-2,71 (m 4H), 1,24 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 558,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 351

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-{6-metil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}fenil]etansulfonamida

El Ejemplo 351 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 350, utilizando 1-metilpiperazina en lugar de morfolina, para dar la sal TFA del compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,58, (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H), 6,91 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 3,85 (br s, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,12-3,40 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 571,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 352

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 352a

2-bromo-N-(ciclopropilmetil)anilina

Una solución de 2-bromoanilina (1,720 g, 10,00 mmol), ciclopropancarbaldehido (0,374 mL, 5,00 mmol), y ácido acético (2,86 mL, 50,0 mmol) en diclorometano (50 mL) se calentó a 50 °C durante 1 hora. La solución se enfrió en un baño de hielo y se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (2,119 g, 10,00 mmol) . Esta mezcla se agitó durante 2 horas calentando a temperatura ambiente y luego se particionó entre solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (gel de sílice, 0-10% acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (1,05 g, 93% de rendimiento).

Ejemplo 352b

4-(2-((ciclopropilmetil)amino)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 352b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4a, utilizando el Ejemplo 352a en lugar del Ejemplo 7c con la excepción de que la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2,5 horas y el

material se purificó mediante cromatografía flash de columna (gel de sílice, metanol en diclorometano 0-5%) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 352c

4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

El Ejemplo 352c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4b, utilizando el Ejemplo 352b en lugar del ejemplo 4a con salvo que la reacción se calentó a 90 °C durante 2,5 horas y el material se purificó mediante cromatografía flash de columna (gel de sílice, metanol en diclorometano 0-5%) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,99 (s, 1H) 7,24-7,31 (m, 2H) 7,15 (dd, *J* = 7,32, 1,53 Hz, 1H) 6,97 (s, 1H) 6,70-6,78 (m, 2H) 6,20-6,25 (m, 1H) 3,99 (s, 1H) 3,73 (s, 3H) 2,97 (d, *J* = 6,41 Hz, 2H) 0,90-1,02 (m, 1H) 0,38-0,45 (m, 2H) 0,09-0,15 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 294,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 353

4'-(ciclopropilmetoxi)-3'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 353a

4'-(ciclopropilmetoxi)-3'-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo

El Ejemplo 353a se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 334a en lugar del ejemplo 6b y utilizando ácido (3-cianofenil)borónico en lugar del ejemplo 6a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 353b

4'-(ciclopropilmetoxi)-3'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo

El Ejemplo 353b se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 353a en lugar del ejemplo 6c para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,21 - 0,28 (m, 2 H) 0,41 - 0,49 (m, 2 H) 1,00 - 1,15 (m, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,91 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 6,17 (t, *J* = 2,03 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 8,48 Hz, 1 H) 7,26 (t, *J* = 2,71 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,63 (t, *J* = 7,80 Hz, 1 H) 7,67 - 7,79 (m, 3 H) 8,03 (d, *J* = 8,14 Hz, 1 H) 8,16 (t, *J* = 1,70 Hz, 1 H) 11,94 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 396 $[M+H]^+$.

Ejemplo 354

4-{2-(ciclopropilmetoxi)-5-[(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonil]fenil}-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

Ejemplo 354a

1-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-ol

El Ejemplo 354a se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 310a, utilizando piperidin-4-ol en lugar de N,N-dimetilpirrolidin-3-amina para dar el compuesto del título.

Ejemplo 354b

1-(3-bromo-4-fluorofenilsulfonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piperidina

Se agregó por goteo 3,4-Dihidro-2H-piran (0,28 mL, 3,1 mmol) a una solución a 0 °C del Ejemplo 354a (0,51 g, 1,5 mmol), hidrato de ácido 4-metilbencensulfónico (0,59 g, 3,1 mmol), y diclorometano (28 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano / gradiente con metanol) para dar el compuesto del título (420 mg, 65,9 % de rendimiento).

Ejemplo 354c

1-(3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenilsulfonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piperidina

El Ejemplo 354c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 29a, utilizando ciclopropilmetanol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-ol y utilizando el Ejemplo 354b en lugar del Ejemplo 2a para dar el compuesto del título.

Ejemplo 354d

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piperidin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 354d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6c, utilizando el Ejemplo 354c en lugar del ejemplo 6b para dar el compuesto del título.

Ejemplo 354e

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piperidin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

El Ejemplo 354e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 6d, utilizando el Ejemplo 354d en lugar del ejemplo 6c para dar el compuesto del título.

Ejemplo 354f

4-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil)fenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una solución del Ejemplo 354e (54 mg, 0,10 mmol), ácido acético (4 mL, 69,9 mmol), tetrahidrofurano (2 mL) y agua (1 mL) se agitó a 45 °C durante 2,5 horas. La

mezcla de reacción se concentró hasta secar y el residuo se secó durante la noche (al vacío). El producto crudo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó (al vacío) para dar el compuesto del título (30 mg, 66 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,25 - 0,31 (m, 2 H) 0,44 - 0,51 (m, 2 H) 1,08 - 1,17 (m, 1 H) 1,38 - 1,51 (m, 2 H) 1,70 - 1,80 (m, 2 H) 2,70 - 2,80 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 2 H) 3,51 - 3,56 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,97 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 4,66 (d, *J* = 4,07 Hz, 1 H) 6,12 (t, *J* = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H) 12,04 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 458 $[M+H]^+$.

Ejemplos Biológicos

Ensayo de unión a domino bromodominio

Se usó un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) para determinar las afinidades de los compuestos de los Ejemplos que se listan en la Tabla 1 para cada bromodominio de la BRD4 humana. Se expresaron el primero (BD1: aminoácidos K57-E168) y segundo (BD2: aminoácidos E352-E168) bromodominios de la BRD4 humana marcados con His-tag y se purificaron. Se usó un inhibidor de BET marcado con Alexa647 como sonda fluorescente en el ensayo.

Síntesis de compuesto inhibidor de bromodominio marcado con Alexa647 ácido 2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético. Se resuspendió acetato de metil 2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-ilo) (véase por ejemplo, WO 2006129623)(100,95 mg, 0,243 mmol en 1 ml de metanol a lo que se agregó una solución recién preparada de hidróxido de litio monohidratado (0,973 ml, 0,5 M, 0,487 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el metanol y se ajustó el pH con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 0,5 ml, 0,5 mmol) y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se secaron las capas combinadas de acetato de etilo sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar ácido 2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético (85,3 mg, 87,0%); ESI-MS m/z = 401,1 $[(M+H)^+]$ que se usó directamente en la siguiente reacción.

N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida bis(2,2,2-trifluoroacetato). Se combinó ácido 2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético (85,3 mg, 0,213 mmol) con 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dietanamina (Sigma-Aldrich, 0,315 mg, 2,13 mmol) en 5 ml de dimetilformamida anhidra. Se agregó (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)tripirrolidin-1-ilfosfonio hexafluorofosfato (V) (PyBOB, CSBio, Menlo Park CA; 332 mg, 0,638 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de

reacción a 6 ml con dimetilsulfóxido: agua (9:1, v:v) y se purificó en dos inyecciones con colección a tiempo en columna Waters Deltapak C18 200 x 25 mm eluido con un gradiente de ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v) en agua y acetonitrilo. Las fracciones conteniendo los dos productos purificados se liofilizaron para dar N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida bis(2,2,2-trifluoroacetato) (134,4 mg, 82,3%); ESI-MS m/z = 531,1 [$(M+H)^+$]; 529,1 [$(M-H)^-$] y (S,Z)-N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida) bis(2,2,2-trifluoroacetato) (3,0 mg, 1,5%); ESI-MS m/z = 913,2 [$(M+H)^+$]; 911,0 [$(M-H)^-$].

N-(2-(2-(2-amido-(Alexa647)-etoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida(2,2,2-trifluoroacetato). Se combinó N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida bis(2,2,2-trifluoroacetato) (5,4 mg, 0,0071 mmol) con ácido carboxílico marcado con Alexa Fluor® 647, éster de succinimidilo (Life Technologies, Grand Island, NY; 3 mg, 0,0024 mmol) en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro con diisopropiletilamina (1% v/v) y se agitó temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción a 3 ml con dimetilsulfóxido: agua (9:1, v:v) y se purificó en una inyección con colección por tiempo en columna Waters Deltapak C18 200 x 25 mm eluido con un gradiente de ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v) en agua y acetonitrilo. Las fracciones conteniendo el producto purificado se liofilizaron para dar N-(2-(2-(2-amido-(Alexa647)-etoxi)etoxi)etil)-2-((6S,Z)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetamida(2,2,2-trifluoroacetato) (1,8 mg); MALDI-MS m/z = 1371,1, 1373,1 [$(M+H)^+$] como u polvo azul oscuro.

Ensayo

Se prepararon series de dilución de los compuestos en DMSO mediante una dilución seriada a 3 veces entre 2,5 mM y 42 nM. Luego se diluyeron los compuestos 6:100 en solución amortiguadora de ensayo (fosfato de sodio 20 mM, pH 6,0, NaCl50 mM, ácido Etilenediaminatetraacético sal disódica dihidratada 1 mM, Tritón X-100 al 0,01%, DL-Ditiotreitol 1 mM) para dar soluciones de trabajo 3X. Luego se transfirieron seis microlitros (µL) de la solución de trabajo a placas de ensayo blancas de poco volumen (Costar #3673). También se preparó una mezcla de ensayo 1,5X con bromodominio marcado con His, anticuerpo anti-His conjugado con Europio (Invitrogen PV5596) y la molécula sonda conjugada con Alexa-647. Se agregaron doce µL de esta solución a la placa de ensayo para alcanzar un volumen final de 18 µL. La concentración final de 1X solución amortiguadora de ensayo contiene 2% de DMSO, compuesto entre 50 µM y 0,85

nM, bromodominio marcado con His 8 nM, anticuerpo anti-His tag conjugado con Europio 1 nM y sonda 100 nM o 30 nM (para BDI o BDII, respectivamente). Después de una incubación de una hora a temperatura ambiente, se determinaron las proporciones de TR-FRET usando un lector de placas para marcas múltiples Envision (Ex 340, Em 495/520).

Los datos de TR-FRET se normalizaron a la media de 24 controles sin compuesto ("alto") y 8 controles con sonda sin marcar 1 µM ("bajo"). Se graficó el porcentaje de inhibición como función de la concentración del compuesto y se ajustaron los datos con la ecuación logística de 4 parámetros para obtener las IC_{50}. Se calcularon las constantes de inhibición (K_i) a partir de las IC_{50}, la K_d de la sonda y la concentración de la sonda. Los valores típicos de Z' fueron entre 0,65 y 0,75. Se determinó la proporción significativa mínima (MSR) para evaluar la reproducibilidad del ensayo (Eastwood y col., (2006) J Biomol Screen, 11: 253-261). Se determinó la MSR en 2,03 para BDI y 1,93 para BDII, y una MSR móvil (MSR de las últimas 6 corridas en el tiempo) tanto para BDI como BDII típicamente < 3. Los valores de K_i se informan en la Tabla 1.

Ensayo de proliferación de línea celular MX-1

Se determinó el impacto de los compuestos de los Ejemplos sobre la proliferación de células de cáncer usando la línea celular de cáncer de mama MX-1 (ATCC) en un ensayo de proliferación de 3 días. Se mantuvieron las células MX-1 en medio RPMI 1640 (Sigma) suplementado con SFB (Suero Fetal Bovino) al 10% a 37 C° y una atmósfera de 5% de CO_2. Para probar los compuestos, se colocaron las células MX-1 en placas de 96 pocillos de fondo negro a una densidad de 5000 células/pocillo en 90 µL de medio de cultivo y se incubaron a 37° durante una noche para permitir la adhesión y dispersión celular. Se prepararon las series de dilución de los compuestos en DMSO mediante una dilución seriada de 3 veces entre 3 mM a 0,1 µM. La serie de dilución en DMSO se diluyó luego 1:100 en solución salina amortiguada con fosfato, y se agregaron 10 µL de la solución resultante a los pocillos apropiados en la placa con células MX-1. Las concentraciones finales de compuesto en los pocillos fueron de 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003 y 0,0001 µM. Después del agregado de los compuestos, se incubaron las células durante 72 horas más y se determinó la cantidad de células viables usando el conjunto de componentes de ensayo Cell Titer Glo (Promega) de acuerdo al protocolo sugerido por el fabricante.

Las lecturas de luminiscencia del ensayo con Cell Titer Glo se normalizaron a células tratadas con DMSO y se analizaron usando el programa GraphPad Prism con ajuste de curva sigmoidea para obtener las EC_{50}. Se determinó la proporción significativa mínima (MSR) para evaluar la reproducibilidad del ensayo (Eastwood y col., (2006) J

Biomol Screen, 11: 253-261). Se determinó la MSR en 2,1 y una MSR móvil (MSR de últimas seis corridas en el tiempo) fue <2.

Ensayo en panel de proliferación

Los compuestos de los Ejemplos 4 y 78 se probaron para su impacto sobre la proliferación de un panel de tipos de líneas celulares cancerígenas (con la línea celular específica probada) como se establece en la Tabla 2. Se plaquearon las células en placas de 96 pocillos a 1500 células/pocillo en el medio de cultivo apropiado sin compuesto de prueba y se incubaron durante una noche a 37°C y una atmósfera de 5 % de CO_2. Se preparó la serie de dilución de los compuestos y se agregaron a los pocillos como en el ensayo de proliferación de MX-1. Después del agregado de los compuestos, se incubaron las células por otros 3 días a 37°C y una atmósfera de 5 % de CO_2. Se determinaron las cantidades de células viables usando el conjunto de componentes de ensayo Cell Titer Glo (Promega) de acuerdo al protocolo sugerido por el fabricante. Los datos de proliferación celular se analizaron como se describió previamente en el ensayo de proliferación de MX-1 para obtener las EC_{50} para los compuestos de los Ejemplos 4 y 78 y se informan en la Tabla 2.

Tabla 1

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
1	0,136*	0,0410*	0,137
2	0,529*	0,178*	0,860
3	0,0646	0,0736	0,185
4	0,0014*	0,0020*	0,0164
5	0,0150	0,0064	0,0310
6	0,0053	0,0058	0,0460
7	0,119	0,0773	> 3,0
8	0,0026	0,0039	0,0244*
9	0,0180	0,0101	0,113*
10	0,0154	0,0086	> 3,0
11	0,0018	0,0024	0,0342
12	1,8	4,33	> 3,0
13	0,0037	0,0034	0,128
14	0,0055	0,0123	0,170
15	0,0042	0,0075	0,140
16	0,0043	0,0053	0,0946
17	0,0171*	0,0322*	0,283
18	0,0102*	0,0103*	0,209
19	0,0074	0,0042	0,123
20	0,0109	0,00068	0,190
21	0,00039	0,00025	0,0139*
22	0,0022	0,0010	0,0652
23	0,0012	0,00075	0,0459
24	0,0025	0,0021	0,0126
25	0,0030	0,0036	0,0562
26	0,0021	0,0033	0,0171
27	0,0025*	0,0022*	0,0317
28	0,0017	0,0020	0,0239
29	0,0011	0,0067	0,0718

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
30	0,0177	0,0104	0,562
31	0,0018	0,0134	0,0398
32	0,0160	0,0075	0,0833
33	0,0026	0,0048	0,0417
34	0,0035	0,0021	0,0268
35	0,661	1,14	NA
36	0,0035*	0,0014*	0,0174*
37	0,0113	0,0108	0,0593
38	0,148	0,257	NA
39	0,112	0,124	NA
40	0,0145	0,0439	0,167
41	0,0028	0,00051	0,0298
42	0,0546	0,0934	> 3,0
43	0,0017	0,0012	0,0169
44	0,286	0,236	0,828
45	0,0128	0,0190	0,233
46	0,0516	0,0169	0,588
47	0,235	0,205	1,1
48	0,0023	0,0033	0,0235
49	0,0017*	0,0015*	0,0196*
50	0,0215	0,0081	0,206*
51	0,0097	0,0161	0,101
52	0,0241	0,0260	0,309
53	0,0622	0,0054	0,0765
54	0,0951	0,0375	0,266
55	0,0555	0,0336	0,200
56	0,0122	0,0024	0,251
57	0,00088	0,0020	0,0138*
58	0,0021	0,0081	0,0451
59	0,00084	0,0016	0,0187*

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
60	0,00075	0,0066	0,0142*
61	> 13,0	> 22,2	NA
62	0,0030*	0,0019*	0,0079*
63	0,0180	0,0427	0,105
64	0,0531*	0,0633*	0,773
65	0,0116*	0,0049*	0,0255
66	0,00074	0,0034	0,0332
67	0,0561*	0,0938*	0,341
68	1,7	2,55	5,9
69	0,0390	0,0123	0,140
70	0,0118	0,0468	> 3,0
71	0,00081*	0,0012*	0,0175*
72	0,0015*	0,0011*	0,0457*
73	0,00098	0,00050	0,0207
74	0,0961	0,101	0,275
75	0,137	0,0594	0,478
76	0,0658	0,0297	0,290
77	0,0124	0,0157	> 3,0
78	0,0025	0,0018	0,400
79	0,0062	0,0018	0,887
80	0,0091	0,0061	0,0620
81	0,0095	0,00099	0,103
82	0,519	0,183	0,767
83	0,0209	0,0422	0,424
84	0,00167	0,00065	0,231
85	0,0064	0,0017	0,0520
86	0,0043	0,0024	0,182
87	0,0056	0,0067	0,0534
88	0,635	0,236	> 3,0
89	0,0016	0,0021	0,0252*

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
90	0,0040	0,0068	0,0168
91	0,0122	0,0874	0,240
92	0,0025	0,0253	0,0840
93	0,0076	0,0322	0,120
94	0,0162	0,0100	0,110
95	0,0087	0,0011	0,0560
96	0,00063	0,0011	0,0160
97	0,0023	0,0028	0,0140
98	0,0065	0,0027	0,0529
99	0,0035	0,0247	0,0977
100	0,0014	0,0027	0,107
101	0,0012	0,0043	0,0112
102	0,0034	0,0242	0,0615
103	0,0019	0,0038	0,0338
104	0,0044	0,0179	0,0653
105	0,00052	0,0015	0,0160
106	0,0013	0,0109	0,0468
107	0,00050	0,00087	0,0310
108	0,0014	0,0053	0,0380
109	0,00072	0,0034	0,0320
110	0,0031	0,0051	0,0324
111	0,0087	0,0103	0,199
112	0,0169	0,0206	0,240
113	0,0474	0,381	> 3,0
114	0,136	0,121	> 3,0
115	0,0671	0,0269	0,0550
116	0,105	0,0891	NA
117	2,3	0,486	NA
118	NA	NA	NA
119	0,0444	0,0225	NA

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
120	0,190	0,304	NA
121	0,0155	0,0334	0,251
122	NA	NA	NA
123	0,0271	0,0361	0,118
124	0,320	0,169	NA
125	0,215	0,274	NA
126	2,0	0,768	NA
127	NA	NA	NA
128	0,0725	0,112	NA
129	0,0379	0,0456	0,118
130	0,183	0,174	NA
131	0,0986	0,0600	NA
132	0,238	0,344	NA
133	NA	NA	NA
134	0,0435	0,0073	0,137*
135	0,274	0,0774	NA
136	0,234	0,295	NA
137	0,0687	0,0089	0,303*
138	0,0167	0,0095	0,0851
139	7,1	3,89	NA
140	3,6	1,58	NA
141	0,0054	0,0152	0,125
142	0,0065	0,0794	0,138
143	0,0223	0,107	0,370
144	0,0136	0,0178	0,0769
145	0,0027	0,0056	0,0264
146	0,0075	0,0019	0,0609
147	0,0021	0,0011	0,0148
148	0,205	0,152	0,740
149	0,0115	0,0030	0,0297

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
150	0,0097	0,0042	0,0665
151	0,0107	0,0081	0,0549
152	0,0246	0,0048	0,105
153	0,0228	0,0082	0,0933
154	0,0208	0,0131	0,0655
155	0,0193	0,0148	0,117
156	0,0113	0,0209	0,114
157	0,0308	0,0218	0,150
158	0,0041*	0,0097*	0,0243*
159	0,0370	0,0207	0,0624
160	0,0416	0,0065	0,119
161	0,0204	0,0055	0,104
162	0,0111	0,0046	0,127
163	0,0857	0,0235	0,295
164	NA	NA	NA
165	0,0050	0,0022	0,104
166	0,0109	0,0036	0,0482
167	0,0065	0,0122	0,0430
168	0,0054	0,0013	0,0277
169	0,00088*	0,00086*	0,0053
170	0,0228	0,0940	0,332
171	0,0138	0,0103	NA
172	0,0133	0,0059	NA
173	0,0157	0,0066	NA
174	0,0192	0,0143	NA
175	0,0258	0,0178	NA
176	0,0213	0,0060	NA
177	0,0113	0,0044	0,0535
178	0,0105	0,0032	0,0362
179	0,0225	0,0165	NA

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
180	0,0179	0,0071	0,115
181	0,0305	0,0224	NA
182	0,0190	0,0097	NA
183	0,0412	0,0198	NA
184	0,0166	0,0045	0,0788
185	0,0345	0,0122	NA
186	0,0101	0,0033	0,0484
187	0,0248	0,0082	NA
188	0,0294	0,0180	NA
189	0,0304	0,0230	NA
190	0,0346	0,0181	NA
191	0,0178	0,0088	NA
192	0,0513	0,0096	NA
193	0,0704	0,0136	NA
194	0,0289	0,0191	NA
195	5,5	1,02	NA
196	9,5	0,479	NA
197	0,0015	0,00079	0,0117
198	0,0013	0,0016	0,0093*
199	0,0019	0,0035	NA
200	0,00086	0,0011	0,0113
201	0,0102	0,0407	0,135
202	0,0017	0,0014	0,0228*
203	0,00069	0,00075	0,0047
204	0,0205	0,0102	0,0829
205	0,0062	0,0102	0,0391*
206	0,0116	0,0228	0,0777
207	0,0031	0,0018	0,0251*
208	0,0056	0,0060	0,0235
209	0,0046	0,0036	0,0368

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
210	0,0045	0,0053	0,0367
211	0,0014	0,0021	0,0119
212	0,0018	0,0013	0,0073
213	0,0032	0,0048	0,0287
214	0,0024	0,0017	0,0105
215	0,00083	0,00046	0,0019
216	0,0018	0,0018	0,0066
217	0,0033	0,0081	0,0342
218	0,0693	0,0689	NA
219	0,0036	0,0029	0,0177
220	0,0028	0,0012	0,0213
221	0,0066	0,0050	0,0061
222	0,225	0,969	NA
223	0,0024	0,0050	0,0133
224	0,0069	0,0070	0,0076
225	0,264	0,845	NA
226	0,141	0,438	> 3,0
227	0,0739	0,211	0,658
228	0,0390	0,108	> 3,0
229	0,0343	0,0613	0,288
230	0,0026	0,0015	0,0236
231	0,0037	0,0067	0,0063
232	0,213	0,443	NA
233	0,0022*	0,0015*	0,0069*
234	0,0030	0,0034	0,0159
235	0,0174	0,0070	0,0665
236	0,0145	0,0051	0,0250
237	0,0030	0,0035	0,0350
238	0,0011	0,00078	0,0033
239	0,0028	0,0024	0,0101

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
240	0,0020	0,0028	0,0115
241	0,332	0,603	NA
242	0,0365	0,0058	0,289
243	0,0115	0,0382	0,249
244	0,0232	0,0737	0,254
245	0,0025	0,0037	0,0269
246	0,0180	0,0046	0,0975
247	1,1	3,00	NA
248	0,0019	0,0013	0,0264*
249	0,0015	0,00083	0,0144*
250	0,0015*	0,0015*	0,0180*
251	0,0631	0,171	0,573
252	0,0101	0,0017	0,246
253	0,0204	0,0012	0,145
254	0,0796	0,0087	0,0751
255	0,0105	0,154	0,265
256	0,0061	0,0840	0,405
257	0,0588	0,0030	0,360
258	0,0059	0,0124	0,0765
259	0,0242	0,0203	0,123
260	0,0010	0,0012	0,0063
261	0,0015	0,0016	0,0072
262	0,125	0,489	NA
263	0,0088	0,0163	0,0769
264	0,0012	0,0012	0,0178
265	0,0090	0,0356	> 3,0
266	0,0215	0,0078	0,0564
267	0,0044	0,0042	0,0436
268	0,00076	0,00057	0,0062
269	0,0124	0,0569	0,329

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
270	0,0487	0,0226	0,421
271	0,0029	0,0019	0,0213
272	0,0102	0,0116	0,112
273	0,0012	0,0013	0,0090
274	0,0933	0,310	NA
275	0,526	1,13	NA
276	0,0114	0,0171	0,149
277	0,0063	0,0143	0,0211
278	0,0121	0,0112	0,135
279	0,0314	0,131	0,364
280	0,0192	0,0920	0,292
281	0,0018	0,108	0,191
282	0,0173	0,0723	0,204
283	0,0189	0,0346	0,138
284	0,0183	0,130	0,131
285	0,0108	0,0075	0,111
286	0,0121	0,0054	0,0746
287	0,0089	0,0095	0,0195*
288	0,0719	0,0539	0,173
289	0,0124	0,310	> 3,0
290	0,0050	0,0019	0,0362
291	0,0329	0,0237	NA
292	0,0532	0,0558	0,366
293	0,180	0,0193	0,381
294	0,0479	0,0217	0,332
295	0,0279	0,0307	0,223
296	0,705	0,101	0,535
297	0,0142	0,0052	0,0186
298	0,0029	0,0031	0,0061
299	0,0801	0,0050	0,0360

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
300	0,389	0,190	0,176
301	0,0179	0,0155	0,0421
302	0,0058	0,0035	0,0169
303	0,0039	0,0071	0,335*
304	0,0090	0,0218	0,0323
305	0,327	0,0257	0,110
306	0,0822	0,0639	0,0516
307	0,0024	0,0029	0,122
308	0,0499	0,0065	0,0293
309	0,0306	0,0169	0,0859
310	0,0409	0,0711	0,103
311	0,0148	0,0045	0,0224
312	0,0141	0,0190	0,0675
313	0,0158	0,0061	0,0509
314	1,6	1,29	NA
315	0,0376	0,231	0,160
316	> 2,4	3,07	NA
317	0,0067	0,0036	0,0168
318	0,346	0,625	> 3,0
319	0,372	0,0099	0,435
320	0,0030	0,0037	0,0187
321	0,0334	0,0321	0,0344
322	0,181	0,0456	0,0668
323	0,0231	0,0255	0,0377
324	0,0032	0,0012	NA
325	0,155	0,199	0,703
326	0,145	0,272	0,286
327	0,0085	0,0042	0,0354
328	0,0245	0,0797	0,0426
329	0,0089	0,0126	0,0171

Compuesto del Ejemplo No.	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Ki de unión por TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Proliferación celular: EC_{50} (μM)
330	0,0509	0,0046	0,0306
331	0,561	0,311	0,481
332	0,0304	0,0306	0,0531
333	0,0369	0,0327	0,0740
334	0,661	1,17	0,515
335	0,0111	0,0536	0,0224
336	0,0762	0,152	0,115
337	0,0043	0,0042	0,0158
338	0,00086	0,0127	0,0779
339	0,00080	0,0316	0,0774
340	0,942	1,25	NA
341	0,295	0,0817	0,622
342	0,0719	0,0115	0,510
343	0,0427	0,0048	0,224
344	0,430	0,136	0,636
345	0,129	0,0326	0,479
346	0,0962	0,0160	0,213
347	0,0156	0,0040	0,0839
348	0,157	0,422	1,0
349	0,0066	0,0031	0,0321
350	1,4	0,505	NA
351	0,223	0,153	1,1
352	0,404	0,625	NA
353	0,158	0,256	0,786
354	0,066	0,0129	0,0954

* indica el valor promedio de múltiples experimentos

NA significa no determinado

Tabla 2

		Compuesto	Compuesto

		del Ejemplo 4	del Ejemplo 78
Tipo de línea celular	Línea celular	Proliferación Celular EC_{50} (μM)	Proliferación Celular EC_{50} (μM)
AML	SKM1	0,005	0,058
AML	Raji	0,006	0,084
Vejiga	EJ-1	0,202	2,090
Mama	MDAMB231	0,22	1,22
Mama	MDAMB453	0,02	0,24
Colon	GEO	0,08	1,29
Colon	DLD-1	0,20	4,97
Glioblastoma	D54MG	0,038	2,299
Cabeza y cuello	FaDu	0,02	0,39
Hepatocelular	HepG2	0,074565	0,8851
Melanoma	A-375	0,020	3,606
Mieloma Múltiple	OPM2	0,001	0,039
Mieloma Múltiple	RPMI-8226	0,011	1,402
Mieloma Múltiple	NCI-H929	0,003	0,154
NHL	Ramos	0,02	0,32
NHL	Ly18	0,02	0,42
NSCLC	H1299	0,06	2,57
NSCLC	H1975	0,02	1,37
NSCLC	H460	3,77	>10
Páncreas	HPAC	0,05	1,19
Páncreas	BxPC3FP5	0,01	0,74
Próstata	PC3M	0,07	8,11
RCC	786-0	0,011	0,884
Sarcoma	SK-LMS-1	0,025	0,934

Ensayo de estabilidad en microsomas humano, de rata, y ratón

Los ensayos de estabilidad en microsomas se llevaron a cabo sobre los compuestos de los Ejemplos que se listan en la Tabla 3 ("compuestos de prueba"). Se llevaron a cabo incubaciones de microsomas de hígado de humano, de rata, y de ratón a 37 °C con un volumen final de incubación de 135 µL. Se obtuvieron microsomas de hígado humanos (mezcla de géneros, No. de Catálogo H2610) de XenoTech. Los microsomas de hígado de rata (Sprague-Dawley machos, No. de Catálogo 42501) se obtuvieron de BD Gentest. Los microsomas de hígado de ratón (CD1 machos, No. de Catálogo 452701) se obtuvieron de BD Gentest. Se llevaron a cabo incubaciones usando una concentración de compuesto de prueba (inicialmente disuelto en DMSO a una concentración de 5 µM) de entre 0,5 µM y 0,25 mg/ml de proteína microsomal en solución amortiguadora de fosfato 50 mM a pH 7,4. Se prepararon muestras de tiempo cero mediante transferencia de 13,5 µL of de mezcla compuesto-microsoma a placas de extinción con 45 µL de solución de extinción hecha con Buspirona 10 nM (Sigma) o Carbutamida 50 nM (Princeton Bio) como estándar interno en metanol:acetonitrilo 1:1. También se agregó una alícuota de 1,5 µL de sal de tetrazolio de β-Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) a las placas de tiempo cero. Luego se inició la reacción mediante el agregado de 13,5 µL de NADPH a la mezcla compuesto-microsoma. En cada uno de los puntos de tiempo remanentes (5, 10, 15, 20 y 30 min) se agregó 15 µL de mezcla de incubación a 45 µL de solución de extinción. Se centrifugaron las muestras entre 15 y 30 minutos a 3800 rpm. Luego se agruparon las muestras para 6 por grupo. Se transfirió una alícuota de 60 µL de sobrenadante a placa de 384 pocillos, y se inyectó una alícuota de 5 µL y se analizó mediante LC-MS/MS (Applied Biosystems API 5500 QTrap). Se calculó la eliminación intrínseca de un compuesto mediante la conversión de las proporciones de área de pico (área de pico de analito/área de pico de EI) a % de parental remanente usando la proporción de áreas a tiempo 0 como 100%. Se determinó la pendiente (k) a partir del gráfico de % de parental remanente versus tiempo de incubación, de lo que luego se derivó la vida media ($t_{1/2}$; minutos), eliminación intrínseca (CL_{int}; µL/min/mg de proteína para microsomas de hígado y µL/min/millón de células para hepatocitos) y la eliminación intrínseca escalada (CL_{int} escalada; L/h/kg). Los valores de $t_{1/2}$ se informan en la Tabla 3. El término "N/A" significa no determinado.

Tabla 3

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)

293

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
1	9	1	1
4	59	4	57
5	100	6	24
6	30	7	3
7	12	2	4
8	19	1	9
9	NA	1	1
10	78	>120	>120
11	48	19	27
12	51	10	33
13	66	2	22
14	37	6	8
15	10	4	7
16	>120	4	22
17	31	18	16
18	31	11	15
19	92	13	33
20	18	1	7
21	>120	3	22
22	32	3	10,7
23	64	11	>120
24	29	5	55
27	32	>120	59
28	21	9	NA
29	>120	26	>120
31	56	>120	19
32	24	82	32
33	>120	>120	46
34	37	42	35
35	37	>120	42
36	>120	>120	41

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
37	88,9	54	3
38	16,8	25	NA
39	09,7	8	NA
40	13,1	1	6
41	13,6	1	10
42	>120	>120	>120
43	34,9	2	5
44	33,7	6	27
45	NA	2	3
46	10	4	13
47	8	3	5
48	37	32	35
49	71	51	46
50	35	88	46
51	6	63	>120
54	3	30	2
55	25	9	13
56	39	30	36
57	13	6	5
58	>120	1	4
59	>120	40	23
60	68	64	34
61	>120	>120	>120
62	64	45	25
63	39	13	18
64	NA	3	4
65	88	>120	11
66	>120	>120	NA
67	6	5	6
69	6	2	3
70	41	9	68

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
71	2	1	6
72	34	1	70
73	36	2	31
74	17	3	5
75	9	3	4
80	62	2	31
82	19	2	2
83	NA	3	43
84	112	92	>120
85	43	6	34
86	>120	>120	43
87	>120	23	NA
88	23	12	NA
91	17	7	7
92	97	20	11
93	54	102	25
94	47	28	25
95	>120	7	36
96	24	13	33
97	26	9	28
98	26	33	10
99	>120	22	35
100	77	71	60
101	92	12	20
102	36	3	8
103	47	16	37
104	27	8	7
105	>120	13	7
106	39	8	4
107	71	16	8
108	37	33	13

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
109	71	61	>120
111	>120	42	63
112	49	28	51
114	13	5	8
115	41	38	55
117	34	36	1
118	81	34	18
119	14	24	2
>120	19	12	10
121	21	25	24
122	8	16	2
123	>120	>120	45
124	2	4	NA
125	45	23	12
126	100	21	25
127	44	71	20
128	11	21	4
129	54	38	12
131	>120	71	83
133	4	5	3
134	15	21	2
135	8	24	5
137	38	31	10
138	52	51	45
139	13	8	7
140	19	13	18
141	>120	110	49
142	112	35	32
144	18	19	17
145	>120	12	16
146	>120	52	55

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
147	11	8	32
148	58	2	6
152	51	10	22
153	33	8	11
154	42	66	18
155	>120	>120	25
156	>120	>120	33
157	27	53	12
158	>120	>120	>120
159	89	107	59
160	67	119	21
161	5	10	4
162	96	41	11
165	>120	111	27
166	85	23	22
168	66	82	25
169	86	34	38
170	>120	113	27
171	15	13	9
172	9	15	7
173	38	5	16
174	40	46	14
176	48	8	29
177	16	6	18
178	27	7	10
179	80	55	34
180	12	7	5
186	9	3	8
187	9	4	5
188	26	22	6
189	34	55	NA

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
190	27	66	8
191	7	6	2
192	9	5	3
193	11	7	2
194	41	38	49
195	13	1	1
196	59	5	3
197	16	15	10
198	NA	NA	55
199	94	1	3
200	>120	31	>120
201	56	117	>120
202	NA	>120	NA
203	NA	>120	NA
204	>120	81	68
205	>120	81	118
206	>120	118	95
207	102	78	100
208	88	23	37
209	>120	105	116
210	104	>120	>120
211	65	48	63
212	69	67	53
213	79	38	89
214	27	9	8
215	12	6	11
217	70	101	68
218	>120	>120	>120
220	5	5	4
221	63	24	43
222	65	80	98

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
223	54	24	48
224	6	8	5
225	52	59	>120
226	105	>120	>120
227	50	70	>120
228	>120	107	>120
229	25	33	9
230	6	8	7
231	33	>120	72
232	57	>120	>120
235	81	49	22
236	33	32	15
237	3	7	2
238	103	>120	63
240	>120	>120	47
241	39	9	4
242	>120	86	>120
243	>120	20	109
244	53	6	87
245	32	24	12
246	52	53	56
248	13	16	5
249	>120	>120	>120
250	56	36	37
251	118	23	44
252	68	>120	>120
253	72	110	90
254	74	>120	91
255	70	>120	>120
256	58	58	71
257	18	56	20,3

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
258	42	91	69,8
259	117	87	NA
260	34	58	29
261	25	5	16
262	>120	25	NA
263	70	72	NA
264	14	6	NA
265	>120	>120	NA
266	8	20	NA
267	95	18	>120
268	10	26	NA
269	79	83	58
270	>120	>120	>120
271	23	12	11
272	2	4	1
273	9	12	8
276	>120	82	71
277	4	5	1
278	>120	>120	>120
279	NA	41	91
280	17	84	36
281	25	119	116
282	9	21	7
283	7	22	12
284	12	108	>120
285	19	10	12
286	10	19	11
287	>120	116	29
288	85	>120	>120
290	73	48	52
291	16	8	16

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
292	8	22	12
293	4	9	3
294	>120	>120	>120
295	7	15	3
296	7	13	6
297	83	43	NA
298	9	47	3
299	1	2	1
300	30	21	17
301	20	82	13
302	5	4	3
303	42	69	>120
304	>120	65	72
305	1	2	2
306	11	9	3
307	3	3	2
308	20	10	16
309	>120	>120	>120
310	8	5	9
311	>120	83	>120
312	56	32	9
313	5	4	3
314	81	4	6
315	34	4	11
316	47	3	12
317	88	115	83
318	35	24	13
319	2	2	2
320	>120	57	116
321	>120	103	>120
322	>120	57	>120

Compuesto del Ejemplo No.	Estabilidad en microsomas de hígado humanos ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de rata ($t_{1/2}$ en minutos)	Estabilidad en microsomas de hígado de ratón ($t_{1/2}$ en minutos)
323	>120	>120	>120
324	>120	>120	>120
325	21	10	8
326	112	5	27
327	>120	>120	>120
328	>120	36	>120
329	>120	>120	>120
330	29,9	12	28
331	>120	>120	>120
332	65	70	>120
333	0,8	3	1
334	34	NA	21
335	35	34	54
336	44	5	17
337	>120	>120	>120
338	39	29	20
339	100	76	67
340	>120	4	9
342	2	5	1
343	2	7	1
344	NA	NA	1
345	2	4	2
346	4	5	2
347	4	6	NA
348	>120	2	25
349	>120	39	36
350	59	32	23
351	76	66	30
353	40	8	10
354	23	41	24

Ensayo en ratón de producción de IL-6 inducida por LPS (lipopolisacárido)

Los compuestos de los Ejemplos que se listan en la Tabla 4 se ensayaron para estudiar su capacidad para inhibir la producción de IL-6 inducida por LPS (lipopolisacárido) en ratones. Ratones hembra de Fox Chase SCID® (Charles Rivers Labs, 8 por grupo) recibieron un desafío intraperitoneal de lipopolisacárido (2,5 mg/kg, L2630 E.coli 0111:B4) una hora después de administración oral de los compuestos. Se sacrificaron los ratones 2 horas después de la inyección de lipopolisacárido, se extrajo la sangre mediante punción cardiaca, y luego se recogió el suero de las muestras de sangre y se almacenó a -80 °C. En el día del ensayo, se llevó a las muestras de suero a temperatura ambiente y luego se diluyeron 1:20 en solución salina amortiguada con fosfato con 2 % de albúmina sérica bovina. Las medidas de interleuquina-6 se llevaron a cabo usando un ensayo de citoquina de Meso Scale Discovery (Gaithersburg, Mariland) para análisis de suero de ratón de acuerdo al protocolo del fabricante y se leyeron en un instrumento SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Mariland). El análisis estadístico se llevó a cabo usando el programa Prism (versión 5.0) que tiene incorporado ANOVA de una vía con prueba de Dunnett. Se compararon la media y la desviación estándar de IL-6 del grupo de animales tratados con vehículo con el media y la desviación estándar de IL-6 del grupo tratado con compuesto de prueba. Un valor de $p < 0,05$ significa que hay menos de 5% de probabilidad que los valores de la media sean iguales para los dos grupos. Todos los valores de % de inhibición en la Tabla 4 exhibieron un valor de p menor que 0,05.

Tabla 4

Inhibición de producción de IL-6 inducida por LPS en ratones

Ejemplo #	% de inhibición para 3 mg/kg
4	69*
5	74% a 50 mg/kg
11	34
24	58
26	60
27	89
28	52
32	69
34	78
36	78*

Ejemplo #	% de inhibición para 3 mg/kg
48	62
49	57
56	28
59	54
62	67
65	63
80	69% a 30 mg/kg
84	69
85	80
86	55
87	57
138	72
144	48
146	80
147	61
149	69
150	54
151	66
154	73
159	58
160	51
162	41
166	44
167	64
168	70
169	67
197	59
198	66
200	75
202	68
203	78
204	35

Ejemplo #	% de inhibición para 3 mg/kg
205	48
207	62
210	78
212	47
231	51
238	69
240	62
242	46
245	71
246	71
248	82
249	59
260	66
267	74
273	47
276	25
278	51
286	57
287	73
288	60
290	64
294	79
304	67
308	48
311	74
321	63
328	40
329	63
330	45

* indica el valor promedio de múltiples experimentos

Ensayo de inihibicion de crecimiento tumoral de xenoinjerto

Se evaluó el efecto del compuesto del Ejemplo 36 para inhibir el crecimiento de tumores de xenoinjerto OPM-2 y MX-1 implantados en ratones. Brevemente, se inocularon 5 $x10^6$ células de cáncer humano (OPM-2) o repique tumoral 1:10 (MX-1) (en S-MEM (MEM, Suspensión, sin Calcio, sin Glutamina))(Life Technologies Corporation) por vía subcutánea en el flanco trasero derecho de ratones hembra SCID-beige o Fox Chase SCID® (Charles River Labs) respectivamente en el día de estudio 0. Se inició la administración de compuesto (en (2% de EtOH, 5% de Tween-80, 20% de PEG-400, 73% de HPMC))(PO, QDx14) en el momento de coincidencia de tamaño en el día 17 (OPM-2) o el día 12 (MX-1). Se midieron los tumores mediante un par de calibres dos veces por semana comenzando en el momento de coincidencia de tamaño y se calcularon los volúmenes tumorales de acuerdo a la Fórmula $V = L \times W^2/2$ (V: volumen, mm^3; L: longitud, mm. W: ancho, mm). Se midió el volumen tumoral durante la duración del experimento hasta que el volumen tumoral medio de cada grupo alcanzó un punto final de >1000 mm^3 para OPM-2 o hasta el día 27 después de la inoculación para MX-1. Los resultados se muestran en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Modelo de xenoinjerto de cáncer de mieloma múltiple humano OPM-2.

Grupo	Tratamiento	Ruta de dosis, régimen	% TGI [a]	% TGD [b]
1	Vehículo	0 mg/kg/día IP, QDx14	---	---
2	Compuesto del Ejemplo 36	3 mg/kg/día PO, QDx14	90***	78***

a. Inhibición de crecimiento tumoral, %TGI = 100 - volumen medio de tumor de grupo de tratamiento / volumen medio de tumor de grupo control x 100. Número de ratones por grupo de tratamiento = 10. Los valores de p (indicados mediante asteriscos) derivan de comparación por prueba T de Student de grupo de tratamiento versus grupo control. En base al día 31. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

b. Retraso de crecimiento tumoral, %TGD = (T – C) / C x 100, en donde T = mediana de tiempo hasta punto final de grupo de tratamiento y C = mediana de tiempo hasta punto final de grupo control. Los valores de p (indicados mediante asteriscos) derivan de comparación por log-rank de Kaplan Meier de grupo de tratamiento versus grupo control de tratamiento. En base al punto final de 1000 mm^3. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Tabla 6. Eficacia de inhibidor de BET en el modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano MX-1.

Grupo	Tratamiento	Ruta de dosis, régimen	%TGI[a]
1	Vehículo	0 mg/kg/día PO, QDx14	---

Grupo	Tratamiento	Ruta de dosis, régimen	%TGI[a]
2	Compuesto del Ejemplo 36	0,3 mg/kg/día PO, QDx14	43**
3	Compuesto del Ejemplo 36	1 mg/kg/día PO, QDx14	60***
4	Compuesto del Ejemplo 36	3 mg/kg/día PO, QDx14	76***

a. Inhibición de crecimiento tumoral, %TGI = 100 - volumen medio de tumor de grupo de tratamiento/ volumen tumoral de grupo control x 100. Los valores de p (indicados mediante asteriscos) derivan de comparación por prueba T de Student de grupo de tratamiento versus grupo control. En base al día 27. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Los estudios de eficacia de xenoinjertos se llevaron a cabo con otros ejemplos de compuestos usando células de cáncer humanas OPM-2, MX-1, HT1080, MV4-11, SKM1 y Ramos. Las células de cáncer se prepararon a partir de cultivo o a partir de repique tumoral (MX-1) como se describió previamente y se inocularon por vía subcutánea en el flanco derecho trasero de ratones hembra SCID-beige (OPM-2, HT1080, MV4-11) o Fox Chase SCID® (Charles River Labs) (MX-1, SKM1, Ramos). La administración del compuesto se inició en el momento de coincidencia de tamaño. Se midieron los tumores mediante un par de calibres dos veces por semana comenzando en el momento de coincidencia de tamaño y se calcularon los volúmenes tumorales de acuerdo a la Fórmula $V = L \times W^2/2$ (V: volumen, mm^3; L: longitud, mm. W: ancho, mm). Se midió el volumen tumoral durante todo el experimento hasta que el volumen medio de tumor en cada grupo alcanzó un punto final dependiente del modelo de entre 500 y 2000 mm^3. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Eficacia de inhibidores de BET en modelos de xenoinjertos humanos.

Compuesto del Ejemplo No.	modelo	dosis mg/kg/día	ruta, régimen	vehículo [a]	%TGI [b]	%TGD [c]	% eliminado del estudio
4	MX-1	12,5	PO,BID (5 on, 3 off)x2	F	73***	70***	10
4	MX-1	25	PO, BID (5 on, 3 off)x2	F	77***	81***	30
4	Ramos	3,125	PO, BID (5d on,3d off)x2	F	19	27*	0

Compuesto del Ejemplo No.	modelo	dosis mg/kg/día	ruta, régimen	vehículo [a]	%TGI [b]	%TGD [c]	% eliminado del estudio
4	Ramos	6,25	PO, BID (5d on,3d off)x2	F	24*	28*	0
27	MX-1	0,3	PO, QD	F	38**	35	0
27	MX-1	1	PO, QD	F	57***	13	0
27	MX-1	3	PO, QD (5 on, 3 off, 5 on)	F	69***	ND	0
27	OPM-2	1	PO, QDx14	A	59	-2	0
27	OPM-2	3	PO, QD (5 on, 3 off, 5 on)	A	67	7*	0
36	HT1080	0,3	PO, QDx14	H	26	-1	30
36	HT1080	1	PO, QDx14	H	41*	3	10
36	HT1080	3	PO, QDx14	H	47**	46***	10
36	MV4-11	0,2	PO, QDx21	D	22*	16***	0
36	MV4-11	0,67	PO, QDx21	D	57***	59***	0
36	MV4-11	2	PO, QDx21	D	81***	94*	0
citarabina	MV4-11	250	IP, BID Q7Dx3	C	47***	37***	0
36/ citarabina	MV4-11	0,67/250	PO/IP, QDx21/BID Q7Dx3	E	64***	53***	0
36/ citarabina	MV4-11	2/250	PO/IP, QDx21/BID Q7Dx3	E	90***	102***	0
36	MX-1	0,3	PO, QD	F	43**	40	0
36	MX-1	1	PO, QD	F	60***	ND	0
36	MX-1	3	PO, QD	F	76***	ND	0
36	OPM-2	0,25	PO, QDx21	A	19	29	0
36	OPM-2	0,25	IP, QDx21	F	45	55*	0
36	OPM-2	0,5	PO, QDx21	A	75***	101***	0
36	OPM-2	0,5	IP, QDx21	F	49*	52**	0
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	75***	107***	10

Compuesto del Ejemplo No.	modelo	dosis mg/kg/día	ruta, régimen	vehículo [a]	%TGI [b]	%TGD [c]	% eliminado del estudio
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	72**	64*	10
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	79***	140***	0
36	OPM-2	1	PO, BIDx21	A	74***	140***	10
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	70**	85**	0
36	OPM-2	1	IV, Q4Dx3	C	69**	66**	0
36	OPM-2	1	IP, Q4DX3	F	61*	80***	0
36	OPM-2	1	IV, Q4Dx3	C	80**	112***	0
36	OPM-2	2	PO, QDx21	A			60
36	OPM-2	3	PO, QDx14	A	90***	21***	10
36	OPM-2	3	PO, QDx21	A	88***	131***	30
36	OPM-2	3	PO, BIDx21d	A			70
36	OPM-2	3	IP, QDx21	F			40
36	OPM-2	3	IP, QDx21	F			70
36	OPM-2	4,2	PO, QD(5 on 2 off)x3	A			50
36	OPM-2	5,25	PO, QD(4 on 3 off)x3	A			40
36	OPM-2	6	PO, Q2D x21d	A	82*	84**	20
36	OPM-2	6	IP, QDx21	F			100
36	OPM-2	7	PO, QD(3 on 4 off)x3	A	81***	97***	0
36	OPM-2	7	PO, BID (3 on 4 off)x3	A			90
36	OPM-2	10,5	PO, QD(2 on 5 off)x3	A	75***	94***	0
Bortezomib	OPM-2	1	IV, Q4Dx3	B	80**	93***	10
36/ Bortezomib	OPM-2	0,25/1	IP/IV, QDx21/ Q4Dx3	B	94**	195***	20
36/ Bortezomib	OPM-2	0,5/1	IP/IV, QDx21/ Q4Dx3	B			40

Compuesto del Ejemplo No.	modelo	dosis mg/kg/día	ruta, régimen	vehículo [a]	%TGI [b]	%TGD [c]	% eliminado del estudio
36/ Bortezomib	OPM-2	1/1	PO/IV, QDx21/ Q4Dx3	B			100
36/ Bortezomib	OPM-2	1/1	IP/IV, QDx21/ Q4Dx3	G			40
36	SKM1	0,2	PO, QDx21	A	41*	93	0
36	SKM1	0,67	PO, QDx21	A	58*	444***	0
36	SKM1	2	PO, QDx21	A	86**	721***	0
azacitidina	SKM1	6	IV, Q7Dx3	C	54**	98*	0
36/ azacitidina	SKM1	0,67/6	PO/IV, QDx21/Q7Dx3	B	86**	649***	10
36/ azacitidina	SKM1	2/6	PO/IV, QDx21/Q7Dx3	B	91**	958***	10
citarabina	SKM1	250	IP, BID Q7Dx3	C	20	30	0
36/ citarabina	SKM1	0,67/250	PO/IP, QDx21/BID Q7Dx3	B	69**	514***	0
36/ citarabina	SKM1	2/250	PO/IP, QDx21/BID Q7Dx3	B	87**	739***	0
146	OPM-2	1	PO, QDx21	A	39	35	10
146	OPM-2	3	PO, QDx21	A	76*	78**	0
158	OPM-2	6	PO, QDx21	A	53	34	10
158	OPM-2	20	PO, QDx21	A	78*	72**	30
169	OPM-2	3	PO, QDx21	A	69*	77*	10
169	OPM-2	10	PO, QDx21	A			100
200	OPM-2	1	PO, QDx21	A	50	44	10
200	OPM-2	3	PO, QDx21	A	80**	82**	20
250	OPM-2	3	PO, QDx21	A	42**	29	0
250	OPM-2	10	PO, QDx21	A			40

Compuesto del Ejemplo No.	modelo	dosis mg/kg/día	ruta, régimen	vehículo [a]	%TGI [b]	%TGD [c]	% eliminado del estudio
287	OPM-2	10	PO, QDx21	A			50
287	OPM-2	20	PO, QDx21	A			70
311	OPM-2	1,25	PO, QDx21	A	60*	90*	0
311	OPM-2	2,5	PO, QDx21	A			56

a. Los compuestos se formularon en los siguientes vehículos:

Δ 10% de EtOH, 30% de PEG 400, 60% de Phosol 53 MCT (Lipoid AG)

B: 10% de EtOH, 30% de PEG 400, 60% de Phosol 53 MCT (Lipoid AG)/ 0,9% de Solución Salina

C: 0,9% de Solución Salina

D: 10% de EtOH, 27,5% de PEG 400, 60% de Phosol 53 MCT (Lipoid AG)

E: 10% de EtOH, 27,5% de PEG 400, 60% de Phosol 53 MCT (Lipoid AG)/ 0,9% de Solución Salina

F: 2% de EtOH, 5% de Tween-80, 20% de PEG400, 73% HPMC al 0,2%

G: 2% de EtOH, 5% de Tween-80, 20% de PEG400, 73% HPMC al 0,2%/ 0,9% de Solución Salina y

H: 5% de EtOH, 30% de PEG 400, 60% de Phosol 53 MCT (Lipoid AG)

b. Inhibición de crecimiento tumoral, %TGI = 100 - volumen medio de tumor de grupo de tratamiento / volumen medio de tumor de grupo control x 100. Número de ratones por grupo de tratamiento = 8 (MX-1, MV4-11, SKM1) o 10 (OPM-2). Los valores de p (indicados mediante asteriscos) derivan de comparación por prueba T de Student de grupo de tratamiento versus grupo control. En base al día 31. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. % de TGI no se presentan los valores para mortalidad >40%.

c. Retraso de crecimiento tumoral, %TGD = (T – C) / C x 100, en donde T = mediana de tiempo hasta punto final de grupo de tratamiento y C = mediana de tiempo hasta punto final de grupo control. Los valores de p (indicados mediante asteriscos) derivan de comparación por log-rank de Kaplan Meier de grupo de tratamiento versus grupo control de tratamiento. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. %de TGD no se presentan los valores para mortalidad >40%.

ND = No determinado

Modelo de artritis inducida por colágeno en rata *in vivo*

El Compuesto del Ejemplo 36 inhibe hinchamiento de pata en un modelo de inflamación por artritis inducida por colágeno en rata (rCIA). En el día 0 del modelo rCIA se inmunizaron ratas hembras Lewis (n=9/grupo) por vía intradérmica (id) con 600 µg de colágeno bovino tipo II en una emulsión con adyuvante incompleto de Freund (IFA). La inmunización se dio en tres sitios recibiendo 100 µL de inyección intradérmica en cada sitio. En el día 6 se inyectaron las ratas con 600 µg de colágeno bovino de tipo II de una forma idéntica al protocolo de inmunización inicial. Un grupo control de ratas recibió el mismo volumen de IFA solo, también en el día 0 y día 6. Usando un pletismógrafo se midió el volumen de la pata por desplazamiento de agua del sistema en el día 7 (medida basal) y en los días 10, 12, 14 y 17. Los grupos de dosis incluyeron ratas no artríticas inmunizadas con IFA, tratadas con vehículo de PBS, tratadas con prednisolona (3 mg/kg control positivo), tratadas con vehículo de compuesto (10% de EtOH/ 30% de PEG400/ 60% Phosal 53) y dosificadas con Ejemplo 36 por vía oral a 1,0, 0,3, 0,1, y 0,03 mg/kg. La dosificación comenzó en el día 10 y se trataron los animales una vez por día hasta el día 17 a través de dosificación oral con un volumen de 1,0 ml. La hinchamiento de pata se informa como cambio en el volumen de la pata comparado con el basal y se calculó el área bajo la curva (AUC) para la hinchamiento de pata en cada grupo de dosis. El Ejemplo 36 inhibió la inflamación de la pata artrítica en una forma dependiente de la dosis con una ED_{50} de 0,21 mg/kg y una ED_{80} de 0,69 mg/kg correspondientes a las concentraciones plasmáticas máximas de 6,8 ng/ml y 22,3 ng/ml para ED_{50} y ED_{80}, respectivamente.

Tabla 8

Grupo de tratamiento	AUC de Hinchamiento de pata (ml-día) MEDIA	SEM
Inmunizadas con IFA (no artríticas)	0,13**	0,06
Vehículo de PBS	4,33	0,49
Vehículo de compuesto	4,90	0,32
Ejemplo 36 dosificado a 1,0 mg/kg	0,70**	0,16
Ejemplo 36 dosificado a 0,3 mg/kg	1,84**	0,23
Ejemplo 36 dosificado a	3,66*	0,21

Grupo de tratamiento	AUC de Hinchamiento de pata (ml-día) MEDIA	SEM
0,1mg/kg		
Ejemplo 36 dosificado a 0,03 mg/kg	4,19	0,34
Prednisolona dosificada a 3mg/kg	0,67**	0,20

Anova de una vía (versus vehículo de compuesto) *p<0,05 **p<0,001

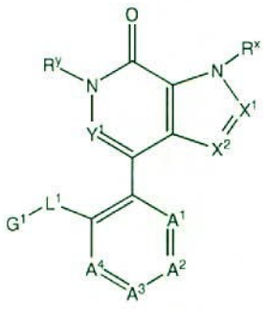
Ha de comprenderse que la descripción detallada precedente y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos, y que han de ser considerados como limitaciones del alcance de la invención, que se define únicamente a través de las reivindicaciones adjuntas y de sus equivalentes. Para aquellos versados en la técnica han de resultar evidentes diversos cambios y modificaciones de las realizaciones que se describen. Dichos cambios y modificaciones incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los que se relacionan con las estructuras químicas, los sustituyentes, los derivados, los intermediarios, las síntesis, las formulaciones y/o los métodos de uso de la invención, y pueden efectuarse sin apartarse de su espíritu y de su alcance. Todas las publicaciones, las patentes y las solicitudes de patentes que se citan en la presente se incorporan en la presente a modo de referencia, en su totalidad y para todo propósito.

~~314~~
314

SEGUNDA SOLICITUD DIVISIONAL
NUESTRA REFERENCIA: P 8955
9 DE OCTUBRE DE 2015

REIVINDICACIONES SEGUNDA DIVISIONAL

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

donde

R^x es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^y es metilo;

X^1 es CR^{x1} donde

R^{x1} es hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; donde el C_1-C_6 alquilo no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^{ax1}, SR^{ax1}, $S(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{ax1}$, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, y G^{x1};

R^{ax1}, R^{bx1}, y R^{cx1}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^a, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^a;

R^{dx1}, en cada caso, son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^a, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^a;

X^2 es CR^{x2}; donde

R^{x2} es hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{dx2}$, $-C(O)H$, $S(O)_2R^{dx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, G^{x2}, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 alquilo; donde el C_1-C_6 alquilo no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^{ax2}, SR^{ax2}, $S(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{ax2}$, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, y

G^{x2};

R^{ax2}, R^{bx2}, y R^{cx2}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^b, o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^b;

R^{dx2}, en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^b, o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^b;

Y^1 es N;

A^1 es N o CR^1, A^2 es N o CR^2, A^3 es N o CR^3; y A^4 es N o CR^4; con la condición de que cero, uno, dos o tres de A^1, A^2, A^3, y A^4 son N;

R^1, R^3, y R^4 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, CN, o NO_2;

R^2 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, -CN, NO_2, G^{2a}, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2d}$, $-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$, $-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alquilenil)-G^{2a}, –(C_1-C_6 alquilenil)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, y –($C_1$-$C_6$ alquilenil)-CN;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2e}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^{2b}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b};

R^{2d}, en cada caso, es en forma independiente C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, G^{2b}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, y G^{2b};

R^{z1} y R^{z2}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo;

G^{x1}, G^{x2}, G^{a}, G^{b}, G^{2a}, y G^{2b}, en cada caso, son en forma independiente entre sí arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalquenilo, y cada uno de los mismos no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, 3, 4, o 5 de R^{v};

L^{1} se encuentra ausente, o es CH_2, C(O), C(H)(OH), $(CH_2)_mO$, $(CH_2)_mS(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o $(CH_2)_mN(R^{z})$ donde R^{z} es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 haloalquilo, (C_2-C_3 alquilenil)-OH, o ciclopropilo no sustituido;

m es 0 o 1;

G^{1} es C_1-C_6 alquilo, alcoxialquilo, G^{1a} o -(C_1-C_6 alquilenil)-G^{1a}; donde cada G^{1a} es en forma independiente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalquenilo, y cada G^{1a} no está sustituido o está sustituido en forma independiente con 1, 2, 3, 4, o 5 de R^{w};

R^{v} y R^{w}, en cada caso, son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, -CN, oxo, -OR^{h}, -$OC(O)R^{i}$, -$OC(O)NR^{j}R^{k}$, -SR^{h}, -$S(O)_2R^{h}$, -$S(O)_2NR^{j}R^{k}$, -$C(O)R^{h}$, -C(O)-heterociclo monocíclico, -C(O)-heteroarilo monocíclico,-$C(O)OR^{h}$, -$C(O)NR^{j}R^{k}$, -$NR^{j}R^{k}$, -$N(R^{h})C(O)R^{i}$, -$N(R^{h})S(O)_2R^{i}$, -$N(R^{h})C(O)O(R^{i})$, -$N(R^{h})C(O)NR^{j}R^{k}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-OR^{h}, –(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)R^{i}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$OC(O)NR^{j}R^{k}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^{h}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$S(O)_2NR^{j}R^{k}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)R^{h}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^{h}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^{j}R^{k}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$NR^{j}R^{k}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{h})C(O)R^{i}$, -(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{h})S(O)_2R^{i}$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{h})C(O)O(R^{i})$, –(C_1-C_6 alquilenil)-$N(R^{h})C(O)NR^{j}R^{k}$, o –(C_1-C_6 alquilenil)-CN;

R^{h}, R^{j}, R^{k}, en cada caso, son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo; y

R^{i}, en cada caso, es en forma independiente C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

4-(5-amino-2-fenoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carboxilato de etilo;

4-[5-(etilamino)-2-fenoxifenil]-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carboxilato de etilo;

4-{5-[etil(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-

d]piridazin-2-carboxilato de etilo;

ácido 6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carboxílico;

6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carboxamida;

6-metil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carboxamida;

N-[3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)-4-fenoxifenil]metansulfonamida;

N-etil-6-metil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carboxamida;

6-metil-4-(2-fenoxifenil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona;

N-etil-N,6-dimetil-4-{5-[(metilsulfonil)amino]-2-fenoxifenil}-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carboxamida;

4-[5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona;

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)fenil]metansulfonamida;

N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il)fenil]etansulfonamida; y

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, o $(CH_2)_mN(R^z)$.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es $(CH_2)_mO$.

5. El compuesto de la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

G^1 es G^{1a}.

6. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

G^{1a} es arilo no sustituido o sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

G^{1a} es fenilo no sustituido o sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

G^{1a} es cicloalquilo no sustituido o sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

G^{1a} es cicloalquilo monocíclico no sustituido o sustituido.

10. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

G^{1a} es heterociclo no sustituido o sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

G^{1a} está heterociclo monocíclico no sustituido o sustituido.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

A^1 es CR^1, A^2 es CR^2, A^3 es CR^3, y A^4 es CR^4; o

one de A^1, A^2, A^3, y A^4 es N.

13. El compuesto de la reivindicación 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^2 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, NO_2, G^{2a}, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-G^{2a}, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-OR^{2a}, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$S(O)_2R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)OR^{2a}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-(C_1$-C_6 alquilenil)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$.

14. El compuesto de la reivindicación 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^2 es $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, o $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$.

15. El compuesto de la reivindicación 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

R^x es hidrógeno o metilo.

16. El compuesto de la reivindicación 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

R^x es hidrógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, CARACTERIZADO PORQUE

R^{x1} es hidrógeno, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, o C_1-C_6 alquilo donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con OR^{ax1}.

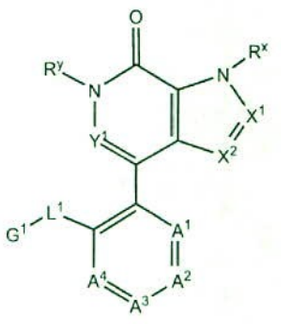
18. El compuesto de la reivindicación 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{x1} es hidrógeno, $-C(O)OR^{ax1}$, o $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$.

19. El compuesto de la reivindicación 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{x2} es hidrógeno.

INHIBIDORES DE BROMODOMINIOS

RESUMEN

Compuestos de Fórmula (I)



(I)

en donde A^1, A^2, A^3, A^4, X^1, X^2, Y^1, L^1, G^1, R^x, y R^y tienen cualquiera de los valores que se definen para los mismos en la memoria descriptiva, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como agentes para el tratamiento de enfermedades y condiciones, incluidas enfermedades inflamatorias, cáncer y SIDA. También se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I).