

P-14424

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0011484**

Solicitud de patente a nombre de **CELGENE QUANTICEL RESEARCH INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad **CELGENE QUANTICEL RESEARCH INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **16416** notificado electrónicamente el 21 de noviembre de 2017, relacionado con los requerimientos formales de la solicitud, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Modificaciones presentadas

El Examinador ha indicado que “a pesar de no existir modificaciones evidenciadas, el capítulo en fase internacional contiene 51 reivindicaciones mientras que el presentado en fase nacional tiene 56. Se recomienda revisar esta inconsistencia, considerando que se detectó que en la fase internacional sí fueron solicitadas más de 51 reivindicaciones, toda vez que la opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional cita la reivindicación 55 en su reporte”; ante lo cual nos permitimos manifestar que contrario a la opinión del Examinador, tanto el capítulo reivindicatorio presentado en la fase internacional así como el capítulo reivindicatorio presentado junto con la presente solicitud ante esta oficina, tienen sesenta y seis (66) reivindicaciones (https://patentscope.wipo.int/search/docservicepdf_pct/id000000035307309/PAMPH/WO2016168682.pdf?psAuth=n_Wjd5jKFen5TkFhBw8cJWLHWoR_9IXGAezgbWvWNKc; y Páginas 208 a 225 de la memoria descriptiva inicialmente radicada junto con la presente solicitud). No obstante, cabe aclarar que las reivindicaciones 64 y 65 en la fase internacional fueron erróneamente enumeradas como reivindicación 64. Dado lo anterior, esta objeción no aplica.

2. Resumen

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el resumen con el fin de incluir una definición técnica más clara de la materia contenida en la solicitud de patente.

3. Título

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el título con el fin de aclarar la materia contenida en la solicitud de patente. De esta manera, el título ha sido modificado a: *“INHIBIDORES DE BROMODOMINIO DERIVADOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS”*.

4. Descripción

Dada la objeción realizada por el Examinador, se informa que se presenta un nuevo capítulo descriptivo en el cual:

- Se definieron las siglas divulgadas a lo largo del capítulo descriptivo.
- Se incluyó una descripción clara del estado del arte propio de la presente invención, la cual permite la comprensión del problema técnico y la solución aportada. Dicha información se incluyó en el Párrafo [0002] de la descripción. Cabe resaltar que esta modificación no constituye ampliación de la materia, ya que no divulga características técnicas de la invención reclamada.

5. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de cuarenta y cuatro (44) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado junto con la solicitud. Específicamente, se efectuaron las siguientes modificaciones:

- 5.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 3, 4, 11, 16, 23, 24, 31, 44 a 51, 56, 57 y 62 a 66.
- 5.2 Se eliminaron los términos considerados como imprecisos y no limitativos.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene menor número de reivindicaciones que el inicialmente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

6. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

- 6.1 Como primera medida, se informa que el nuevo capítulo reivindicatorio no incluye las antiguas reivindicaciones 3, 4, 11, 16, 23, 24, 31, 44 a 51, 56, 57 y 62 a 66. De este modo, las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones han sido subsanadas.
- 6.2 Además, se informa que se eliminaron los términos considerados como imprecisos y no limitativos, específicamente, los términos “*al menos*” y “*opcionalmente sustituido*”. En el caso del término “*opcionalmente sustituido*”, éste se reemplazó por la expresión “*sustituido o no sustituido*”.
- 6.3 Su Despacho ha indicado que los términos “*halógeno*”, “*alcoxi*”, “*alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo*” no delimitan la invención dentro de la materia y ha sugerido su restricción. Ante ello, mi mandante manifiesta su completo desacuerdo y expresa que hacer restricciones sobre la materia sin una clara indicación del estado de la técnica que citará la Oficina de Patentes y, sin realizar un examen de patentabilidad en este momento, limitaría innecesariamente el derecho a la protección de la presente invención.
- 6.4 También, su Despacho ha indicado que las antiguas reivindicaciones 29-31 y 35 no son concisas porque reclaman la misma materia de las antiguas reivindicaciones 1-3, así como la antigua reivindicación 61, que reclama la materia de la antigua reivindicación 59; ante ello, el Solicitante manifiesta nuevamente su desacuerdo e indica que esta objeción no aplica puesto que cada una de dichas reivindicaciones divulga materia diferente. Por ejemplo, las antiguas reivindicaciones 1-3 divulgan un compuesto con su fórmula correspondiente, mientras que las antiguas reivindicaciones 29-31 restringen los radicales de dichas fórmulas.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 44 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

7. Unidad de Invención “a priori”

Su Despacho ha indicado que solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 8 grupos inventivos diferentes, ante lo cual nos permitimos informar que el nuevo capítulo reivindicatorio está dirigido a reclamar únicamente los compuestos de las fórmulas I y II. De este modo, se da por subsanada la objeción realizada a la unidad de invención.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el oficio No. **16416** notificado electrónicamente el 21 de noviembre de 2017, solicito atentamente sea tenida en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo descriptivo.
- Nuevo resumen
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por cuarenta y cuatro (44) reivindicaciones.

INHIBIDORES DE BROMODOMINIO DERIVADOS HETEROCÍCLICOS **SUSTITUIDOS**

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica un beneficio prioritario para la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 62/148,098, presentada el 15 de abril de 2015, que se incorpora completamente aquí como referencia para todos los fines.

ANTECEDENTES

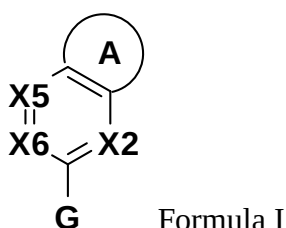
[0002] Existe una necesidad en la técnica para un tratamiento eficaz del cáncer y enfermedades neoplásicas. Sigue existiendo la necesidad de composiciones, formulaciones y métodos para tratar sujetos con cánceres tales como, por ejemplo, carcinoma de células basales, linfomas no Hodgkin (NHL) recurrentes o refractarios, glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico u otros tumores sólidos avanzados. Por ejemplo, el carcinoma de células basales (CCB) es un cáncer común en todo el mundo y su incidencia va en aumento. Solo en los Estados Unidos, más de 3,5 millones de pacientes nuevos son diagnosticados anualmente con cáncer de piel no melanoma. La mayoría de los CCB se pueden curar mediante terapia tópica, cirugía, radioterapia o una combinación de los mismos. El CCB avanzado, sin embargo, a menudo causa desfiguración y morbilidad significativas con secuelas físicas y psicológicas asociadas, porque el CCB ocurre comúnmente en áreas expuestas al sol, como la cara. Además, una pequeña proporción de estos cánceres son metastásicos y no susceptibles de terapia típica. Casi todos los CCB están asociados con la señalización de hedgehog (Hh) aberrante, que estimula el crecimiento celular no regulado, y varios inhibidores terapéuticos de Hh han demostrado ser útiles en el tratamiento del CCB. Desafortunadamente, alrededor del 20% de los CCB desarrollan resistencia a los inhibidores de Hh actuales, generalmente a través de la reactivación de Hh por mutaciones que interfieren con el bolsillo de unión al fármaco, aumentan la actividad de señalización de Hh o actúan a través de cambios de número de copias concurrentes en genes supresores. Los pacientes se beneficiarán del desarrollo de agentes bien tolerados que superen estas vías de resistencia, por ejemplo, dirigiéndose a proteínas aguas abajo en rutas de señalización relevantes.

RESUMEN

[0003] En el presente documento se proporcionan compuestos derivados heterocíclicos sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y composiciones en cuestión son útiles para la regulación

epigenética mediante la inhibición del reconocimiento mediado por bromodominio de regiones acetil lisina en proteínas, tales como las histonas. Además, los compuestos y composiciones en cuestión son útiles para el tratamiento del cáncer, tal como carcinoma de la línea media NUT, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, melanoma y similares. Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en la presente se basan en piridona y estructuras heterocíclicas relacionadas. Estas piridonas y estructuras heterocíclicas relacionadas están sustituidas en la posición 4 con un grupo bicíclico condensado tal como un arilo, un heteroarilo y similares, y en el átomo de nitrógeno de la isoquinolinona o estructura heterocíclica relacionada con un grupo alquilo pequeño, tal como un grupo metilo.

[0004] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula I representada por:



donde

El anillo A es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N;

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

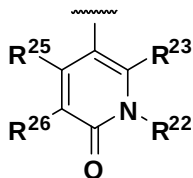
X5 es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

X6 es N o C-R¹⁶, en donde R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde

W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y

X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

G representado por:



donde,

R²² es alquilo;

R²³ es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R²³ es alquilo, R²² y R²³ se unen para formar un anillo que está sustituido opcionalmente;

R^{25} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquénilo;

R^{26} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquénilo; o

opcionalmente, cuando R^{23} es hidrógeno, R^{25} no es hidrógeno, y R^{26} no es ni hidrógeno ni halógeno, entonces R^{25} y R^{26} se unen para formar un anillo sustituido opcionalmente;

con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea

4- (3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona,

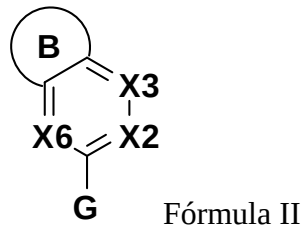
2-metil-4- (2-oxoindolin-6-il) isoquinolin-1 (2H) -ona,

4-metil-6- (2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona,

ni

4- (1'-ciclobutil-4H-espiro [benzo [d] [1,3] dioxina-2,4'-piperidina] -6-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona.

[0005] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la Fórmula II está representada por



donde

El anillo B es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N;

X_2 es N o C- R_{12} , en donde R_{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X_3 es N o C- R_{13} , en donde R_{13} es -Y-Z, en donde

Y se selecciona de un enlace, -CH₂- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y

Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y

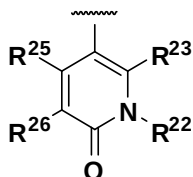
R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

X6 es N o C-R¹⁶, en donde R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde

W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y

X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

G se describe por:



donde

R²² es alquilo;

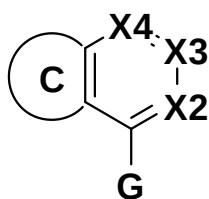
R²³ es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R²³ es alquilo, R²² y R²³ se unen para formar un anillo que está sustituido opcionalmente;

R²⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo;

R²⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; o

opcionalmente, cuando R²³ es hidrógeno, R²⁵ no es hidrógeno, y R²⁶ no es ni hidrógeno ni halógeno, entonces R²⁵ y R²⁶ se unen para formar un anillo sustituido opcionalmente;

[0006] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula III

donde

El anillo C es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de O, S o N;

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

X3 es N o C-R13, en donde R13 es -Y-Z, en donde

Y se selecciona de un enlace, -CH2- o -CH (alquilo C1-C4) -, y

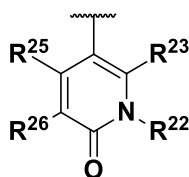
Z se selecciona de SO_2R^b , $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CON}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{COR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, o $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_3\text{R}^b$, en donde

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y

R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

X_4 es N o C-R^{14} , en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, alquilo, cicloalquilo o alcoxi; y

G se describe por:



donde

R^{22} es alquilo;

R^{23} es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R^{23} es alquilo, R^{22} y R^{23} se unen para formar un anillo que está sustituido opcionalmente;

R^{25} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquénilo;

R^{26} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquénilo; o

opcionalmente, cuando R^{23} es hidrógeno, R^{25} no es hidrógeno, y R^{26} no es ni hidrógeno ni halógeno, entonces R^{25} y R^{26} se unen para formar un anillo sustituido opcionalmente;

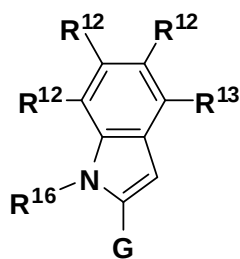
siempre que el compuesto de Fórmula III no sea

4- (2-etil-5- (metilsulfonyl) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona

ni

4 (2 ciclopropil-5- (metilsulfonyl) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona.

[0007] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula IV representada por:



Fórmula IV

donde

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R^{13} es -Y-Z, en el cual

Y se selecciona de un enlace, -CH₂- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y

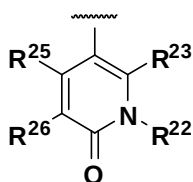
Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y

R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R¹⁶ se selecciona entre alquilo, alquínilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquínilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

G es:



Donde

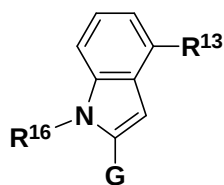
R²² es alquilo;

R²³ es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R²³ es alquilo, R²² y R²³ se unen para formar un anillo que está sustituido opcionalmente;

R²⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquénilo;

R²⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquénilo; u opcionalmente, cuando R²³ es hidrógeno, R²⁵ no es hidrógeno, y R²⁶ no es ni hidrógeno ni halógeno, entonces R²⁵ y R²⁶ se unen para formar un anillo sustituido opcionalmente;

[0008] En una realización, el compuesto de Fórmula IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es un compuesto de Fórmula IVa:

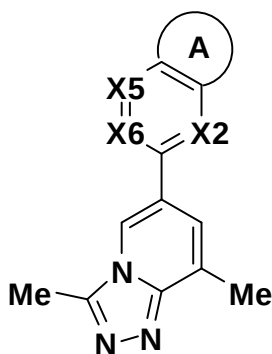


Fórmula Iva

[0009] En una realización de Fórmula IVa, R^{13} es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH₂-, y Z es -SO₂R^b, -N (R^a) SO₂R^b o -SO₂N (R^a)₂, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; R¹⁶ es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y G es como se describió anteriormente.

[0010] En otra realización de Fórmula IVa, R^{13} es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH₂-, Z es -SO₂R^b o -N (R^a) SO₂R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno o alquilo, y R^b es alquilo; R¹⁶ es alquilo o cicloalquilalquilo; y G es como se describió anteriormente.

[0011] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Va:



Fórmula Va

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

El anillo A es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N;

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

X₅ es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

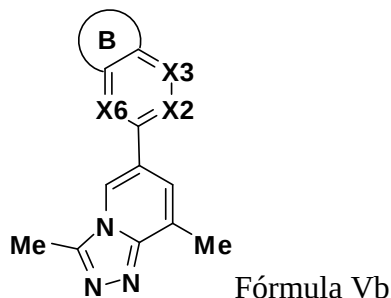
y

X₆ es N o C-R¹⁶, en donde R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde

W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y

X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0012] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Vb:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

El anillo B es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N;

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

X3 es N o C-R13, en donde R13 es -Y-Z, en donde

Y se selecciona de un enlace, -CH2- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y

Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y

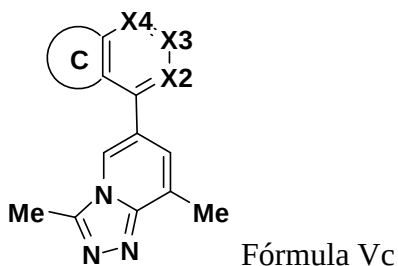
R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

X6 es N o C-R¹⁶, en donde R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde

W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y

X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

[0013] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Vc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde

El anillo C es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de O, S o N;

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

X3 es N o C-R13, en donde R13 es -Y-Z, en donde

Y se selecciona de un enlace, -CH2- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y

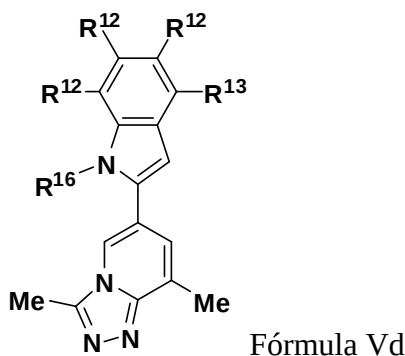
Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y

R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

X4 es N o C-R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi.

[0014] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Vd, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde

cada R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z, en el cual

Y se selecciona de un enlace, -CH2- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y

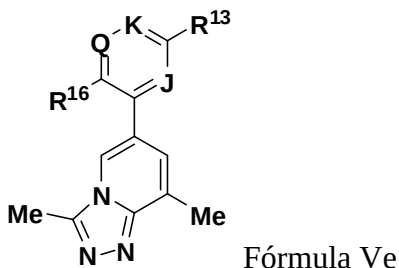
Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y

R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R¹⁶ se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo

[0015] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Ve:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J es N o C-R¹², en donde R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z, en el cual

Y es un enlace, -CH₂-, o -CH (alquilo C1-C4) -, y

Z es -SO₂R²¹, -N (R²²) SO₂R²¹, -SO₂N (R²²)₂, -N (R²²) SO₂N (R²²)₂, -CON (R²²)₂, -N (R²²) CO₂R²¹, -N (R²²) CON (R²²)₂, -N (R²²) COR²¹, -COR²¹, -OC (O) N (R²²)₂, -OSO₂N (R²²)₂ o -N (R²²) SO₃R²¹, en donde

cada R²¹ es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde

cada R²² es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

K es N o C-R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

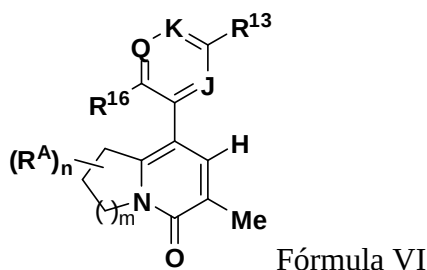
Q es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicliloxi, heteroarilalquiloxi o alquililoxi; y

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, -N (H) COX o -W-X, en donde

W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y

X es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0016] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la Fórmula VI es



donde

n es 0 a 4;

m es 0 o 1;

R^A es un halógeno, alquilo C1-3 o alcoxi C1-3;

J es N o C-R¹², en donde R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z, en el cual

Y es un enlace, -CH₂-, o -CH (alquilo C1-C4) -, y

Z es -SO₂R²¹, -N (R²²) SO₂R²¹, -SO₂N (R²²)₂, -N (R²²) SO₂N (R²²)₂, -CON (R²²)₂, -N (R²²) CO₂R²¹, -N (R²²) CON (R²²)₂, -N (R²²) COR²¹, -COR²¹, -OC (O) N (R²²)₂, -OSO₂N (R²²)₂ o -N (R²²) SO₃R²¹, en donde

cada R²¹ es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde

cada R²² es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

K es N o C-R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

Q es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquilo, cicloalquilalquilo, heterociciloxi, heteroarilalquilo o alquinoxio; y

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, -N (H) COX o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinoxio, cicloalquilalquinoxio, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0017] Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del

un método para tratar un paciente con cáncer que lo necesite, que consiste en administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula Ve, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al menos una realización proporciona un método para tratar un paciente con cáncer que lo necesite, que consiste en administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0019] Debe entenderse que esta invención no está limitada a la metodología, protocolos y reactivos particulares, etc., descritos aquí y, como tales, pueden variar. La terminología aquí utilizada tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones.

[0020] Todas las patentes y otras publicaciones identificadas se incorporan aquí como referencia con el fin de describir y divulgar, por ejemplo, las metodologías descritas en tales publicaciones que podrían usarse en conexión con la presente invención, pero no para proporcionar definiciones de términos que sea inconsistente con los presentados aquí. Estas publicaciones se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este sentido debe interpretarse como una admisión de que los inventores no tienen derecho a anticipar dicha divulgación en virtud de una invención anterior o por cualquier otro motivo. Todas las declaraciones sobre la fecha o representación en cuanto al contenido de estos documentos se basan en la información disponible para los solicitantes y no constituyen ninguna admisión en cuanto a la exactitud de las fechas o el contenido de estos documentos.

[0021] Según se usa en este documento y en las reivindicaciones, las formas singulares “uno”, “una” y “la” o “el” incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A lo largo de esta especificación, a menos que se indique lo contrario, “comprende”, “comprenden” y “comprendiendo” se usan inclusivamente en lugar de exclusivamente, de modo que un entero o grupo de enteros establecidos puede incluir uno o más enteros no indicados o grupos de enteros. El término “o” es inclusivo a menos que sea modificado, por ejemplo, por “cualquier”. Además de en los ejemplos operativos, o cuando se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes o condiciones de reacción utilizados en este documento deben entenderse como modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”.

[0022] Los encabezados se proporcionan solo por conveniencia y no se deben interpretar para limitar la invención de ninguna manera. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que los entendidos comúnmente por un experto en la materia. La terminología aquí utilizada tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones. Para que la presente divulgación pueda entenderse

más fácilmente, ciertos términos se definen primero. Las definiciones adicionales se exponen a lo largo de la descripción detallada.

Definiciones

[0023] Tal como se usa en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación.

[0024] “Amino” se refiere al radical -NH_2 .

[0025] “Ciano” se refiere al radical CN .

[0026] “Nitro” se refiere al radical NO_2 .

[0027] “Oxa” se refiere al radical -O- .

[0028] “Oxo” se refiere al radical =O .

[0029] “Tioxo” se refiere al radical =S .

[0030] “Imino” se refiere al radical =N-H .

[0031] “Oximo” se refiere al radical =N-OH .

[0032] “Hidrazino” se refiere al radical =N-NH_2 .

[0033] “Alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, que tienen de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{13}$). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno o dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C_1). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_8$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_5$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (isopropilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo) o 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. A menos que se indique específicamente lo contrario, un grupo alquilo está sustituido opcionalmente por al menos uno de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilano, -

OR^a, -SR^a, -OC(O) -R^a, -N(R^a)₂, -C (O)R^a, -C (O)OR^a, -C (O)N(R^a)₂, -N (R^a)C(O)OR^a, -OC(O) -N(R^a)₂, -N(R^a) C (O)R^a, -N (R^a)S(O)tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0034] “Alcoxi” se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-alquilo, donde alquilo es una cadena de alquilo como se definió anteriormente.

[0035] “Alquenilo” se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop 1 enilo (es decir, alilo), pero 1 enilo, pent 1 enilo, penta 1,4 dienilo y el me gusta. A menos que se especifique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O) -R^a, -N(R^a)₂, -C (O)R^a, -C (O)OR^a, -C (O)N(R^a)₂, -N (R^a)C(O)OR^a, -OC(O) -N(R^a)₂, -N(R^a) C (O)R^a, -N (R^a)S(O)tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0036] “Alquinilo” se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxi, imino, oximo, trimetilsilanilo, , $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O) -R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O) -N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido con hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0037] “Alquilenio” o “cadena de alquilenio” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n butileno y similares. La cadena de alquilenio se une al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquilenio al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenio o a través de cualquiera de dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquilenio comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenio C_1-C_8). En otras realizaciones, un alquilenio comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenio C_1-C_5). En otras realizaciones, un alquilenio comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilenio C_1-C_4). En otras realizaciones, un alquilenio comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilenio C_1-C_3). En otras realizaciones, un alquilenio comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilenio C_1-C_2). En otras realizaciones, un alquilenio comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilenio C_1). En otras realizaciones, un alquilenio comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenio C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquilenio comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenio C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquilenio comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenio C_3-C_5). A menos que se especifique lo contrario

específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquileo está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, , $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente su sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0038] “Alquinileno” o “cadena de alquinileno” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene De dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. En ciertas realizaciones, un alquinileno comprende de dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2-C_8). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2-C_4). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2-C_3). En otras realizaciones, un alquinileno comprende dos átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_3-C_5). A menos que se especifique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquinileno está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido

opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0039] “Ariilo” se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico aromático o multicíclico mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillo hidrocarbúrico monocíclico o multicíclico aromático contiene solo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones $(4n + 2)\pi$ cíclico, deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillo del que se derivan los grupos ariilo incluye, pero no se limitan a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término “ariilo” o el prefijo “ar” (tal como en “aralquilo”) debe incluir radicales ariilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, halógeno, fluoroalquilo, ciano, nitro, ariilo sustituido opcionalmente, aralquilo sustituido opcionalmente, aralqueno sustituido opcionalmente, aralquino sustituido opcionalmente, carbociclilo sustituido opcionalmente, carbociclilalquilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, heterociclilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-OR^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)R^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), ariilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificado, y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido, a menos que se indique lo contrario.

[0040] “Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -ariilo donde R^c es una cadena de alqueno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y

similares. La parte de cadena de alquileo del radical aralquilo está sustituido opcionalmente como se describió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte arilo del radical aralquilo está sustituido opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo.

[0041] “Aralquenilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^d$ -arilo donde R^d es una cadena de alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está sustituido opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquenileno del radical aralquenilo está sustituido opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.

[0042] “Aralquinilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^e$ -arilo, donde R^e es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo está sustituido opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está sustituido opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquinileno.

[0043] “Aralcoxi” se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -arilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de cadena de alquileo del radical aralquilo está sustituida opcionalmente como se describió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte arilo del radical aralquilo está sustituido opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo.

[0044] “Carbociclilo” se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. El carbociclilo puede estar saturado, (es decir, que contiene solo enlaces de C-C solamente) o insaturados (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples). Un radical de carbociclilo completamente saturado también se denomina “cicloalquilo”. Ejemplos de cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina “cicloalquenilo”. Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo [2.2.1] heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil biciclo [2.2.1] heptanilo y similares. A menos que se especifique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término “carbociclilo” pretende incluir radicales carbociclilo que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, opcionalmente arilo sustituido, aralquilo sustituido opcionalmente, aralquenilo sustituido opcionalmente, aralquinilo sustituido opcionalmente, carbociclilo sustituido opcionalmente, carbociclilalquilo sustituido opcionalmente, heterociclilo

sustituido opcionalmente, heterociclilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, , $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-OR^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)R^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenos o alquilenos lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenos o alquilenos lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido, a menos que se indique lo contrario.

[0045] “Carbociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -carbociclilo donde R^c es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente. La cadena de alquilenos y el radical carbociclilo están sustituidos opcionalmente como se definió anteriormente.

[0046] “Carbociclilalcoxi” se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -carbociclilo donde R^c es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente. La cadena de alquilenos y el radical carbociclilo están sustituidos opcionalmente como se definió anteriormente.

[0047] “Carbociclilalquinilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -carbociclilo, donde R^c es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente. La parte carbociclilo del radical carbociclilalquinilo está sustituido opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo carbociclilo. En algunas realizaciones, el grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. La parte de la cadena de alquilenos del radical carbociclilalquinilo está sustituida opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquilenos.

[0048] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, “bioisostero ácido carboxílico” se refiere a un grupo o resto funcional que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a las de un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisosteres de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a:

$C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-OR^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)R^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquilenos lineal o ramificado, y R^c es una cadena lineal o ramificada de alquilenos o alquilenos, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido, a menos que se indique lo contrario.

[0053] “N-heterociclilo” o “heterociclilo unido a N” se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un nitrógeno átomo en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está sustituido opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de dichos radicales N-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo y 1-pirrolidinilo.

[0054] “C-heterociclilo” o “heterociclilo unido a C” se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está sustituido opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de dichos radicales C-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

[0055] “Heterociclalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquilenos del radical heterociclalquilo está sustituida opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte heterociclilo del radical heterociclalquilo está sustituido opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

[0056] “Heterociclalcoxi” se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La

cadena de alquileo del radical heterociclilalcoxi está sustituida opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalcoxi está sustituido opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

[0057] “Heteroarilo” se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones $(4n + 2)$ π -cíclico, deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. El(los) heteroátomo(s) en el radical heteroarilo está opcionalmente oxidado. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del (los) anillo(s).

[0058] Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno [3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo [4,6] imidazo [1,2-a] piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta [d] pirimidinilo, 6,7-dihidro 5H-ciclopenta [4,5] -tieno [2,3-d]pirimidinilo, 5,6 dihidrobenzo [h] quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo [h] -cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo [6,7] -ciclohepta [1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta [d] pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexa-hidrocicloocta [d] piridazinilo, 5,6,7, 8,9,10-hexahidrocicloocta [d] piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, 5,8-metano 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6 naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2 oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6-a, 7,8,9,10,10-a-octahidro-benzo [h] quinazolinilo, 1 fenilo 1H pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo [3,4-d] pirimidinilo, piridinilo, pirido [3,2-d] pirimidinilo, pirido [3,4 d] pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7, 8 tetrahydrobenzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro 5H ciclohepta [4,5] tieno [2,3 d] pirimidinilo, 5,6,7,8 tetrahidropirido [4,5 c]-piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno [2,3 d] pirimidinilo, tieno [3,2-d] pirimidinilo, tieno [2,3-c] pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se establezca de otro modo específicamente en la descripción, el término “heteroarilo” pretende incluir radicales heteroarilo como se definió anteriormente que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo,

ciano, nitro, arilo sustituido opcionalmente, aralquilo sustituido opcionalmente, aralquenilo sustituido opcionalmente, aralquinilo sustituido opcionalmente, carbociclilo sustituido opcionalmente, carbocicliclilalquilo sustituido opcionalmente, heterocicliclilo sustituido opcionalmente, heterocicliclilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-OR^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)R^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o un grupo alquilenilo o alquenileno lineal o ramificado in y R^c es una cadena alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido, a menos que se indique lo contrario.

[0059] “N-heteroarilo” se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está sustituido opcionalmente como se describe anteriormente para los radicales heteroarilo.

[0060] “C-heteroarilo” se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está sustituido opcionalmente como se describe anteriormente para los radicales heteroarilo.

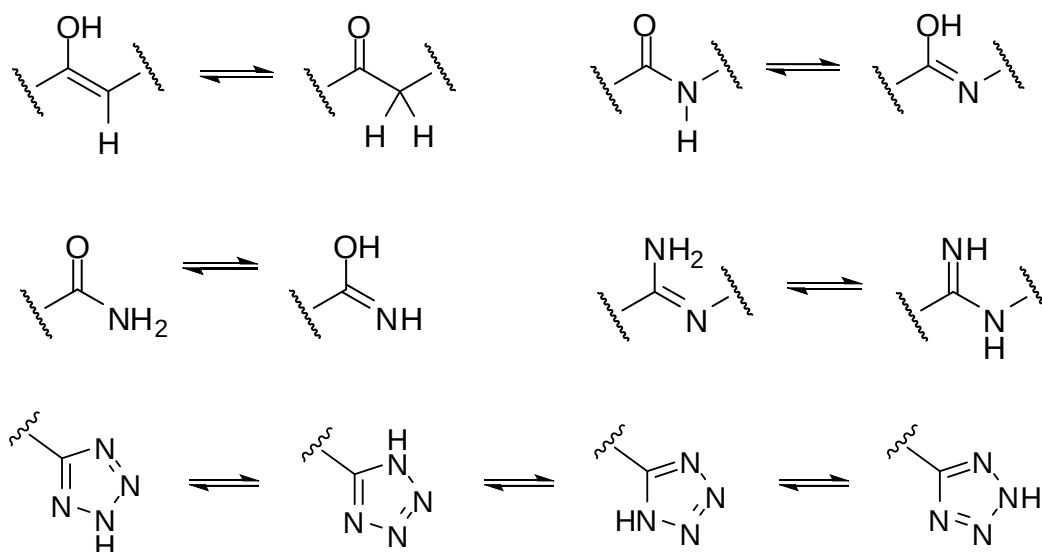
[0061] “Heteroarilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R$ heteroarilo, donde R es una cadena de alquilenilo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquilenilo del radical heteroarilalquilo está sustituida opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquilenilo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está sustituido opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

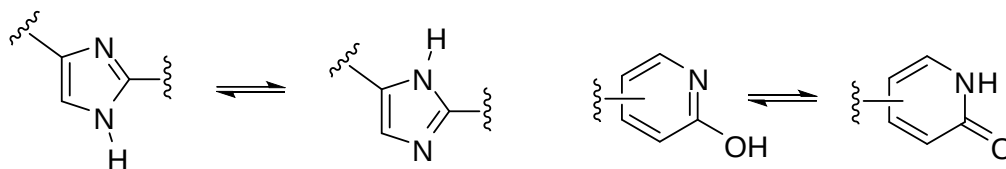
[0062] “Heteroarilalcoxi” se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquilenilo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el

heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está sustituida opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está sustituido opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

[0063] Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se establezca de otra manera, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en este documento estén contempladas por esta descripción. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces de alqueno, y salvo que se especifique lo contrario, se pretende que esta descripción incluya tanto isómeros geométricos *E* como *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*). Del mismo modo, también se pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas. El término “isómero geométrico” se refiere a los isómeros geométricos *E* o *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un doble enlace de alqueno. El término “isómero posicional” se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como isómeros orto, meta y par isómeros alrededor de un anillo de benceno.

[0064] Un “tautómero” se refiere a una molécula en donde es posible un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en este documento pueden, en ciertas realizaciones, existir como tautómeros. En circunstancias donde la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluido el estado físico, la temperatura, el solvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:





[0065] “Opcional” u “opcionalmente” significa que un evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir y que la descripción incluye instancias cuando ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, “arilo sustituido opcionalmente” y “arilo, sustituido opcionalmente” significan que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto los radicales arilo sustituidos como los radicales arilo que no tienen sustitución.

[0066] “Sal farmacéuticamente aceptable” incluye ambas sales de adición de ácido y de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en este documento pretende abarcar todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en este documento son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

[0067] “Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, sulfúrico ácido, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcancoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos y ácidos sulfónicos aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales ejemplares incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos. Véase, por ejemplo, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, 66 J. Pharm. Sci 1 (1997). Las sales de adición ácida de compuestos básicos pueden prepararse poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con los cuales un experto en la materia lo conoce.

[0068] “Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminos, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminos orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, sales de aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos sustituidas que incluyen aminos sustituidos de origen natural, aminos cíclicos y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Ver Berge et al., 1997.

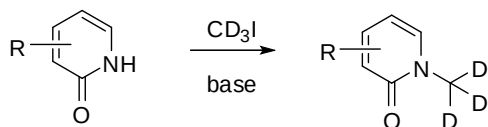
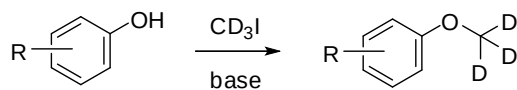
[0069] Tal como se usa en este documento, “tratamiento”, o “paliativo” o “mejoramiento” se usan indistintamente en este documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen, entre otros, beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por “beneficio terapéutico” se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente puede estar todavía afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque es posible que no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

[0070] “Profármaco” pretende indicar un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis a un compuesto biológicamente activo descrito en este documento. Por lo tanto, “profármaco” se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo (o tener actividad parcial o diferente) cuando se administra a un paciente, pero se convierte in vivo en el compuesto activo deseado, por ejemplo, mediante hidrólisis. Un compuesto de profármaco puede ofrecer ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retardada en un organismo de mamífero. El término “profármaco” también está destinado a incluir cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo in vivo cuando dicho profármaco se administra a un paciente mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe aquí, pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación de rutina o in vivo, al compuesto activo principal. Los profármacos incluyen compuestos en los que

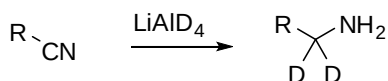
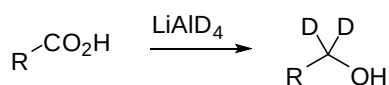
un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un paciente mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o grupos funcionales de amina en los compuestos activos y similares. Véase, por ejemplo, Bundgard, DESIGN OF PRODRUGS (DISEÑO DE PROFÁRMACOS), en 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam, 1985); Higuchi et al., *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (Profármaco como Nuevo Sistema de Entrega), 14 A.C.S. Symposium Series en BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN (TRANSPORTADORES BIOREVERSIBLES EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS) (Roche, Ed.; Am. Pharm. Assoc. & Pergamon Press, 1987).

[0071] Los compuestos de la presente divulgación pueden contener opcionalmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden marcarse con isótopos, tales como, por ejemplo, deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Sustitución isotópica con ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I están contemplados. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Por consiguiente, a menos que se establezca lo contrario, las estructuras representadas en este documento pretenden incluir compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente descripción. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria tienen algunos o todos los átomos ^1H reemplazados con átomos ^2H . Los métodos de síntesis para compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que contienen deuterio son conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo no limitativo solamente, los siguientes métodos sintéticos.

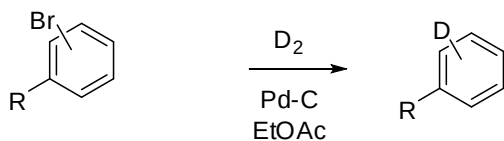
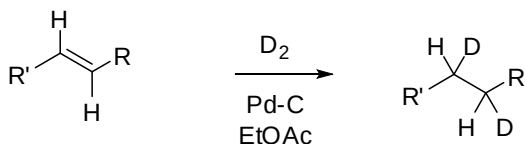
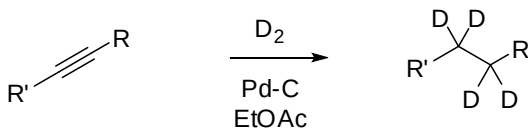
[0072] Los materiales de partida deuterados están fácilmente disponibles y se someten a los métodos sintéticos descritos en este documento para proporcionar la síntesis de compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que contienen deuterio. Grandes cantidades de reactivos que contienen deuterio y bloques de construcción están disponibles comercialmente de vendedores de productos químicos, como Aldrich Chemical Co. Los reactivos de transferencia de deuterio adecuados para su uso en reacciones de sustitución nucleófila, como el yodometano- d_3 (CD_3I), están disponibles y pueden ser empleado para transferir un átomo de carbono sustituido con deuterio en condiciones de reacción de sustitución nucleófila al sustrato de reacción. El uso de CD_3I se ilustra, solo a modo de ejemplo, en los siguientes esquemas de reacción:



[0073] Se emplean reactivos de transferencia de deuterio, tales como deuterida de litio y aluminio (LiAlD_4), para transferir deuterio en condiciones reductoras al sustrato de reacción. El uso de LiAlD_4 se ilustra, solo a modo de ejemplo, en los siguientes esquemas de reacción:



[0074] El gas de deuterio y el catalizador de paladio se emplean para reducir los enlaces carbono-carbono insaturados y para llevar a cabo una sustitución reductiva de los enlaces aril-carbono-halógeno como se ilustra, a modo de ejemplo solamente, en los siguientes esquemas de reacción:



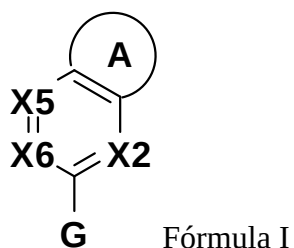
[0075] En una realización, los compuestos descritos aquí contienen un átomo de deuterio. En otra realización, los compuestos descritos aquí contienen dos átomos de

deuterio. En otra realización, los compuestos descritos aquí contienen tres átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos descritos aquí contienen cuatro átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos descritos aquí contienen cinco átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos descritos aquí contienen seis átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos descritos aquí contienen más de seis átomos de deuterio. En otra realización, el compuesto descrito en la presente está completamente sustituido con átomos de deuterio y no contiene átomos de hidrógeno ^1H no intercambiables. En una realización, el nivel de incorporación de deuterio se determina mediante métodos sintéticos en los que se usa un bloque de construcción sintético deuterado como material de partida.

Compuestos Derivados Heterocíclicos Sustituídos

[0076] Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos se describen aquí que son inhibidores de bromodominio. Estos compuestos, y composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y la enfermedad neoplásica. Los compuestos descritos en este documento pueden, por lo tanto, ser útiles para tratar el carcinoma de la línea media de la NUT, el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga, el cáncer de pulmón y/o el melanoma y similares.

[0077] Una realización proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula I que tiene la estructura:



El anillo A es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N;

X2 es N o C- R^{12} , en donde R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

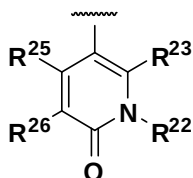
X5 es N o C- R^{15} , en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

X6 es N o C- R^{16} , en donde R^{16} es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde

W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y

X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

G representado por:



donde,

R^{22} es alquilo;

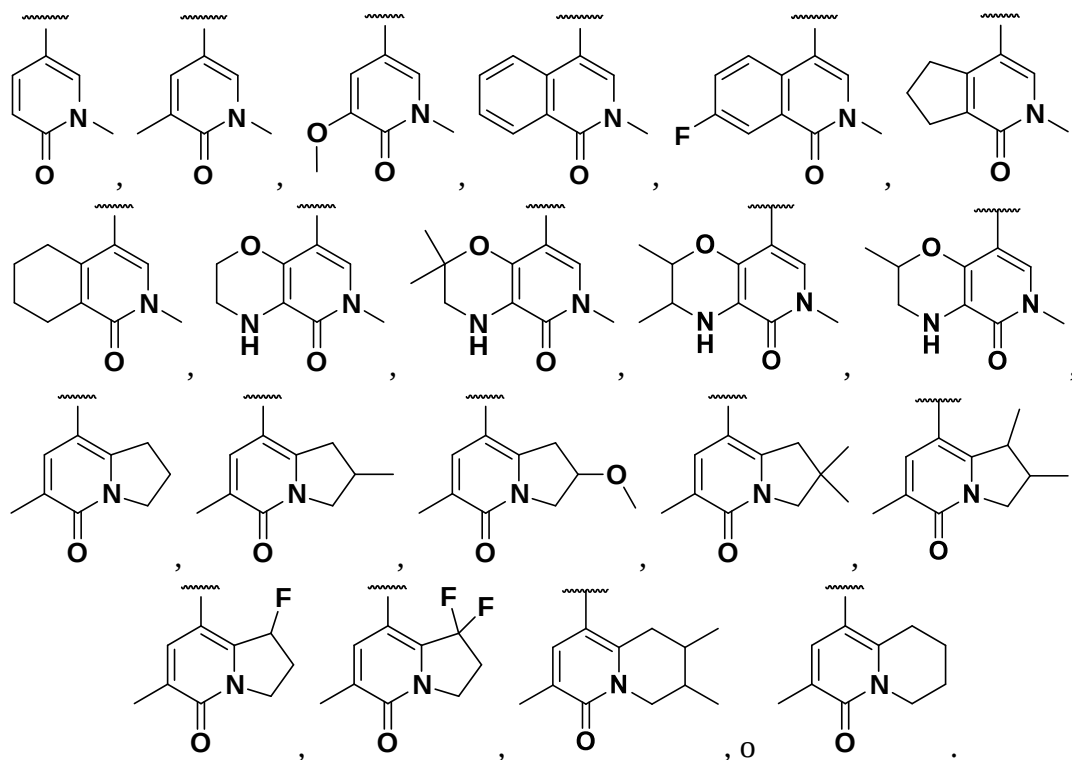
R^{23} es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R^{23} es alquilo, R^{22} y R^{23} se unen para formar un anillo que está sustituido opcionalmente;

R^{25} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquénilo;

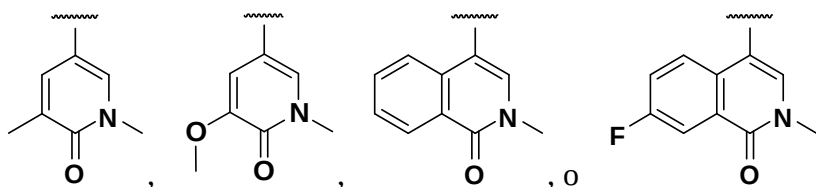
R^{26} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquénilo; u opcionalmente, cuando R^{23} es hidrógeno, R^{25} no es hidrógeno, y R^{26} no es ni hidrógeno ni halógeno, entonces R^{25} y R^{26} se unen para formar un anillo sustituido opcionalmente;

con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea 4- (3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona, 2-metil-4- (2-oxoindolin-6-il) isoquinolin-1 (2H) -ona, 4-metil-6- (2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona, ni 4- (1'-ciclobutil-4H-espiro [benzo [d] [1,3] dioxina-2,4'-piperidina] -6-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona.

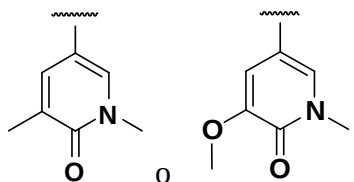
[0078] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



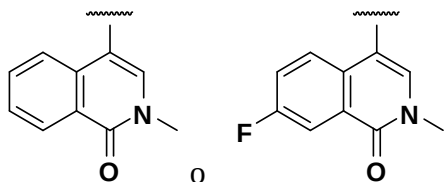
[0079] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



[0080] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



[0081] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



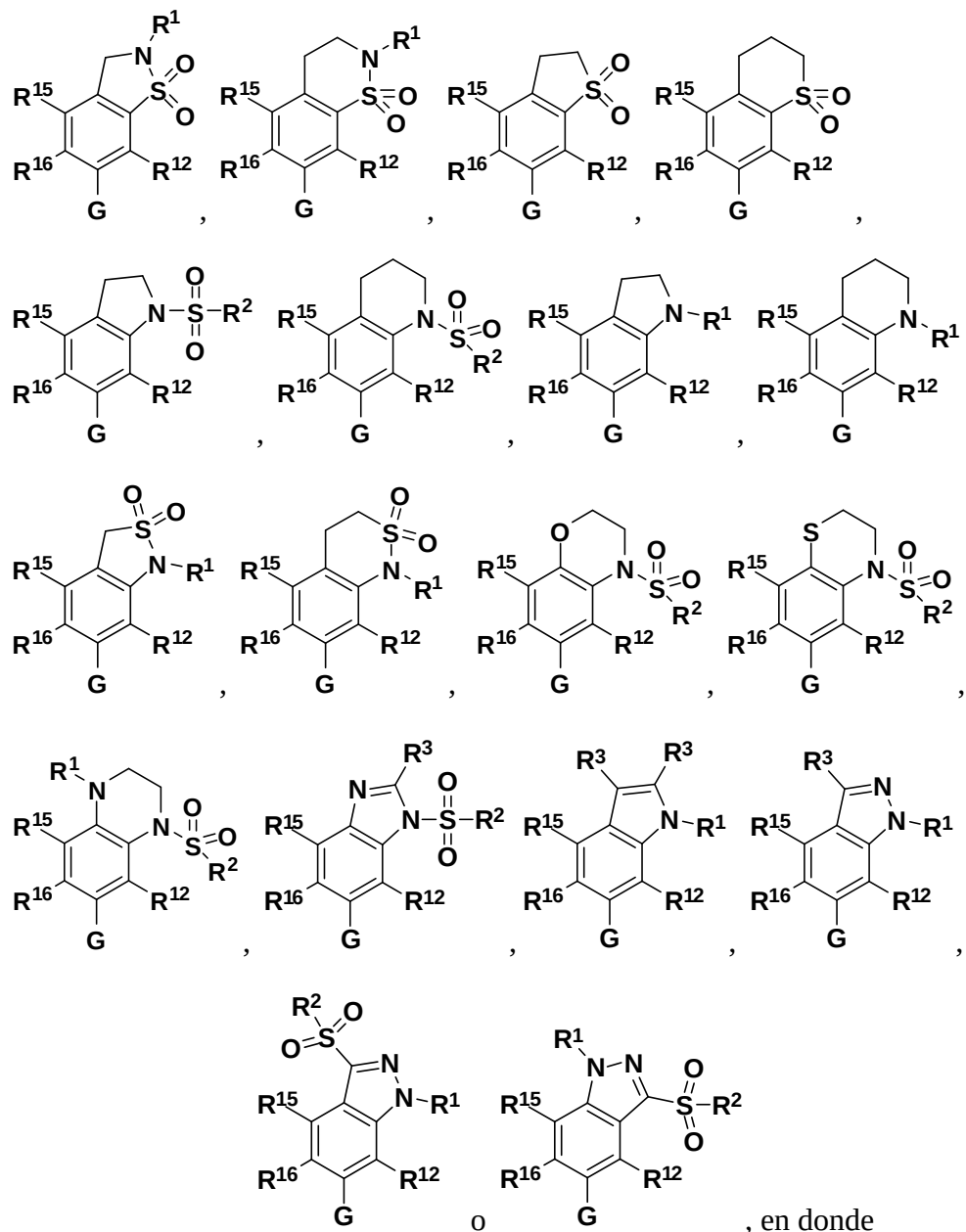
[0082] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo de heteroarilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo de heteroarilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo de heterociclilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de N.

[0083] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo de heterociclilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S.

[0084] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X5 es C-R¹⁵ y R¹⁵ es como se describió anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X6 es C-R¹⁶ y R¹⁶ es como se describió anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X2 es C-R¹² y R¹² es como se describió anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X5 es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X6 es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X2 es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X2 es C-R¹², X5 es C-R¹⁵ y X6 es C-R¹⁶, en donde R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son como se describió anteriormente.

[0085] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:



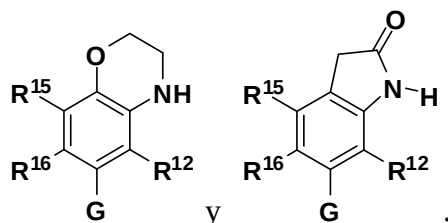
R¹ es hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R² es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

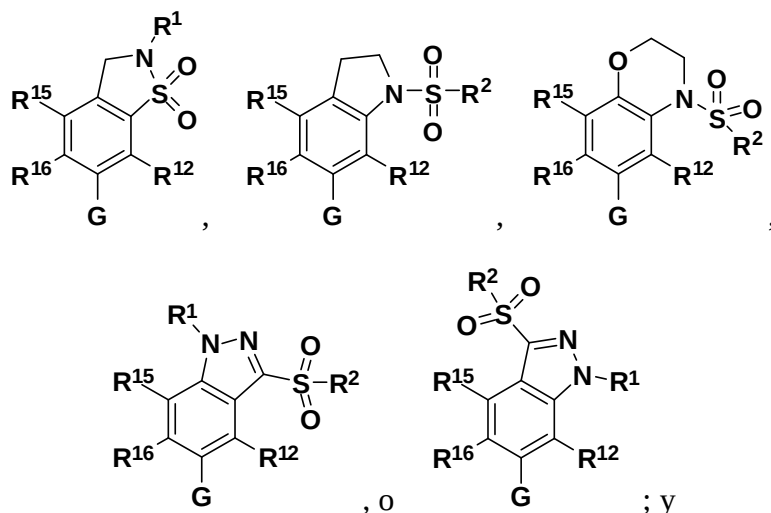
cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

R^{12} , R^{15} y R^{16} son como se describió anteriormente.

[0086] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A, opcionalmente, excluye:

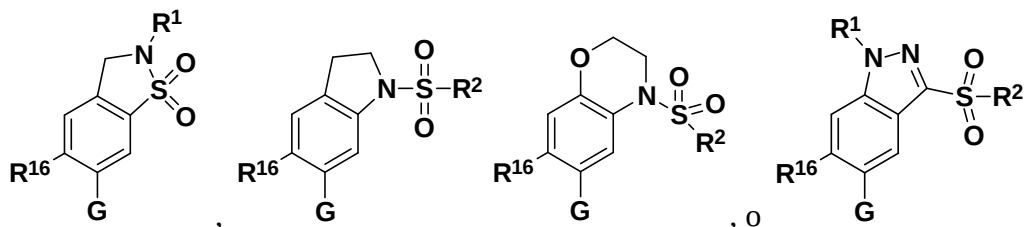


[0087] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:



en donde R^1 , R^2 , R^{12} , R^{15} y R^{16} son como se describió anteriormente.

[0088] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:



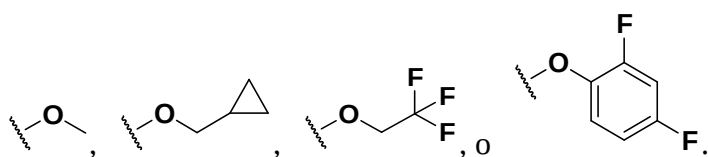
en donde R^1 , R^2 y R^{16} son como se describió anteriormente.

[0089] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} es hidrógeno o -W-X, en donde W es un -O-, -S- o -NH-, y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo,

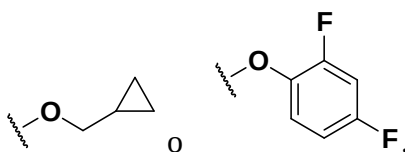
cicloalquilalquilo, cicloalquil-alquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; R^1 es hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R^2 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0090] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} es -W-X, en donde W es -O- y X es alquilo arilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^1 es hidrógeno o alquilo; y R^2 es alquilo.

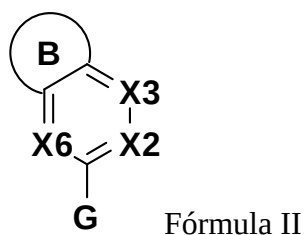
[0091] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} es:



[0092] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} es:



[0093] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Fórmula II representada por



donde

El anillo B es un anillo de heteroarilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N;

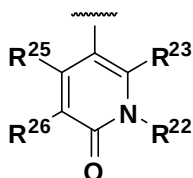
X_2 es N o C- R^{12} , en donde R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X_3 es N o C- R^{13} , en donde R^{13} es -Y-Z, en donde Y se selecciona de un enlace, -CH₂- o -CH (alquilo C1-C4) -, y Z se selecciona de SO₂ R^b , -N(R^a)SO₂ R^b , -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂ R^a , -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃ R^b , en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo,

heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

$X6$ es N o $C-R^{16}$, en donde R^{16} es hidrógeno, halógeno o $-W-X$, en donde W es un enlace, $-O-$, $-S-$, o $-NH-$, y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

G es:



donde

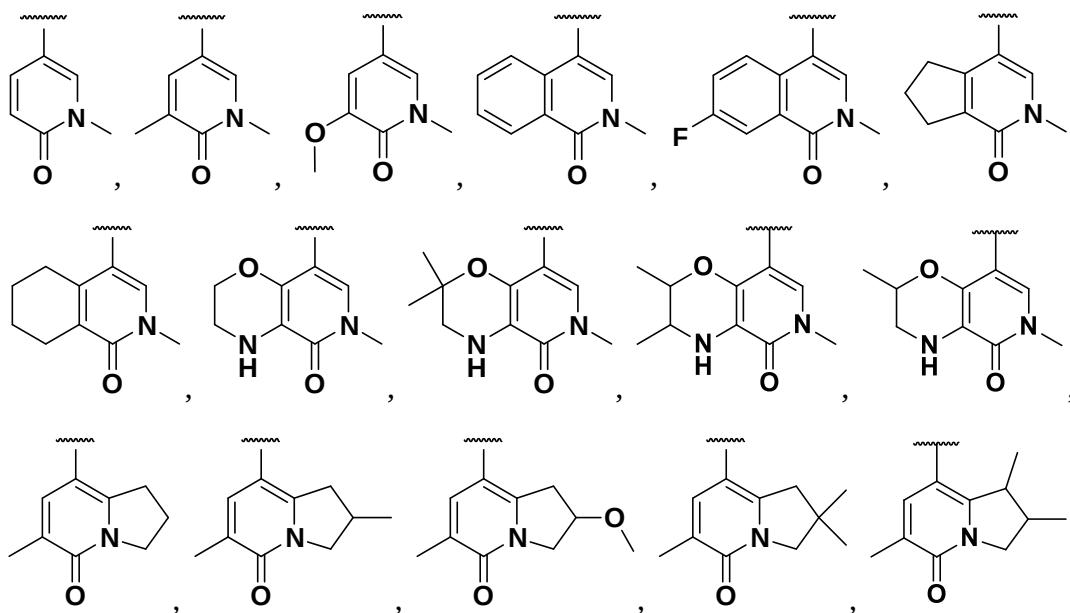
R^{22} es alquilo;

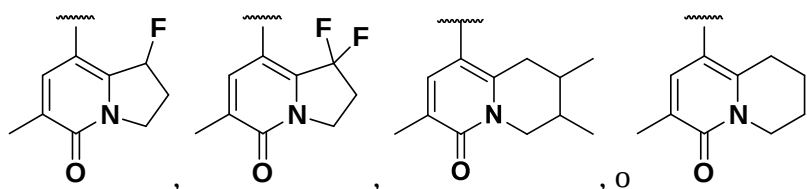
R^{23} es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R^{23} es alquilo, R^{22} y R^{23} se unen para formar un anillo que está sustituido opcionalmente;

R^{25} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquénilo;

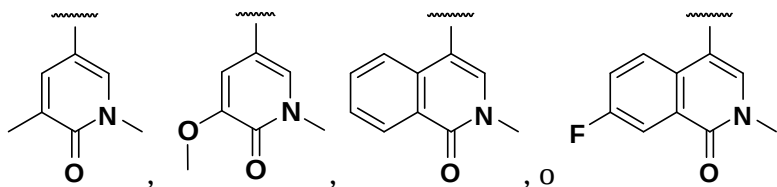
R^{26} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquénilo; u opcionalmente, cuando R^{23} es hidrógeno, R^{25} no es hidrógeno, y R^{26} no es ni hidrógeno ni halógeno, entonces R^{25} y R^{26} se unen para formar un anillo sustituido opcionalmente;

[0094] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

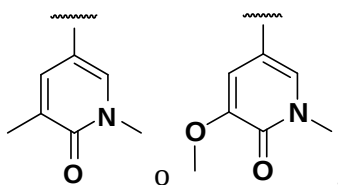




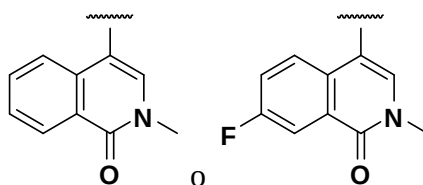
[0095] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



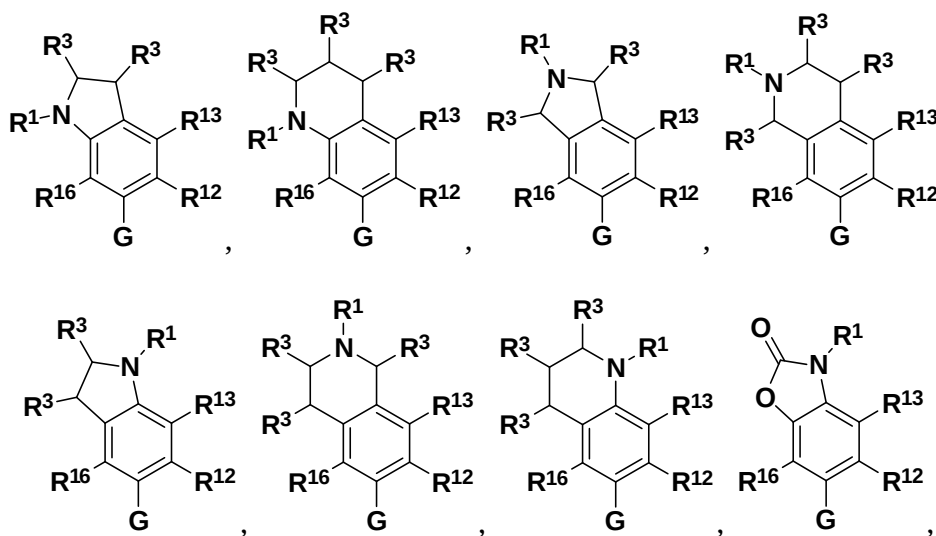
[0096] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

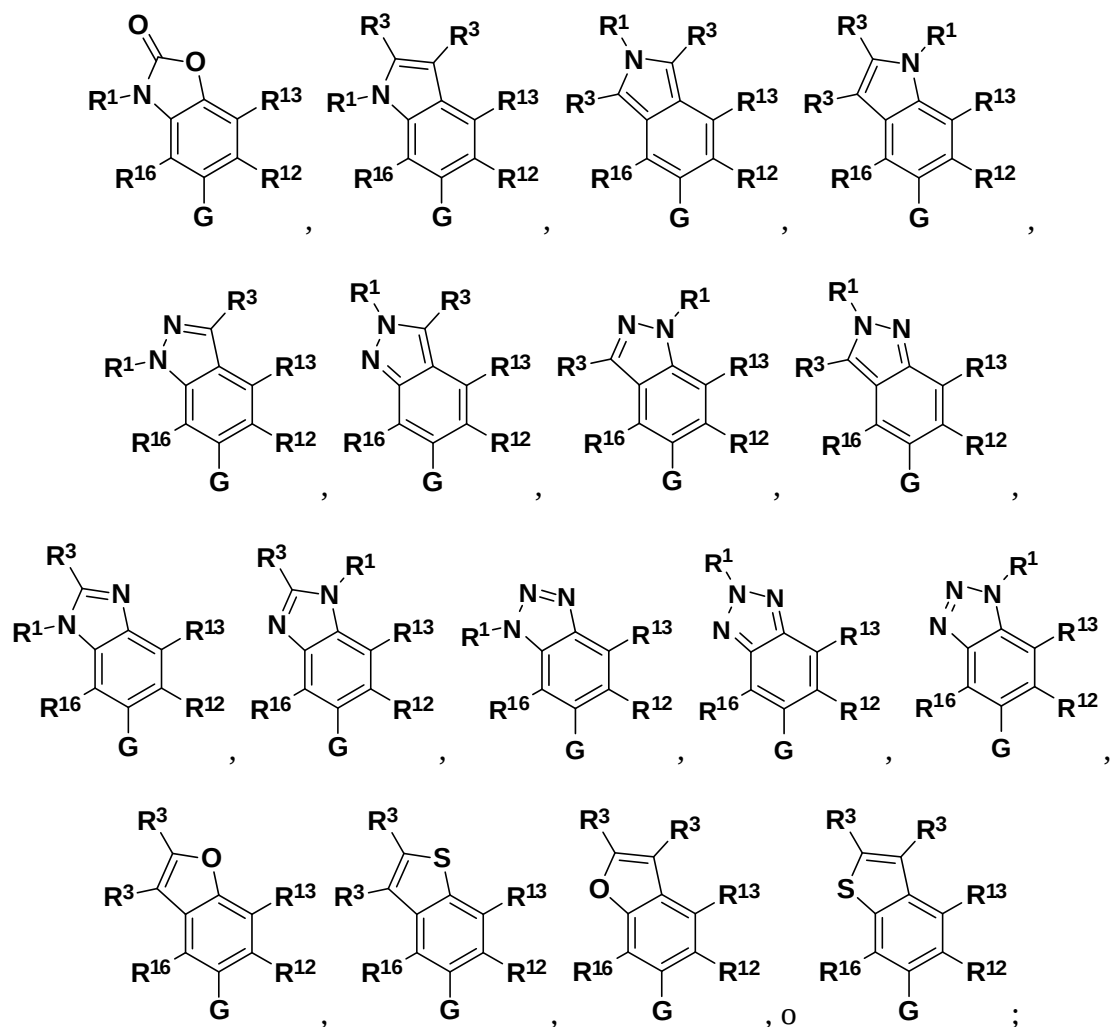


[0097] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



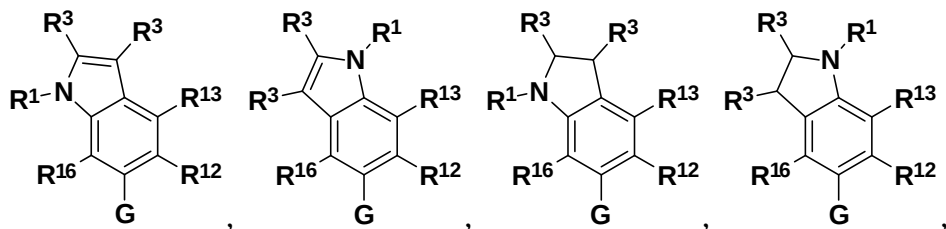
[0098] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es:

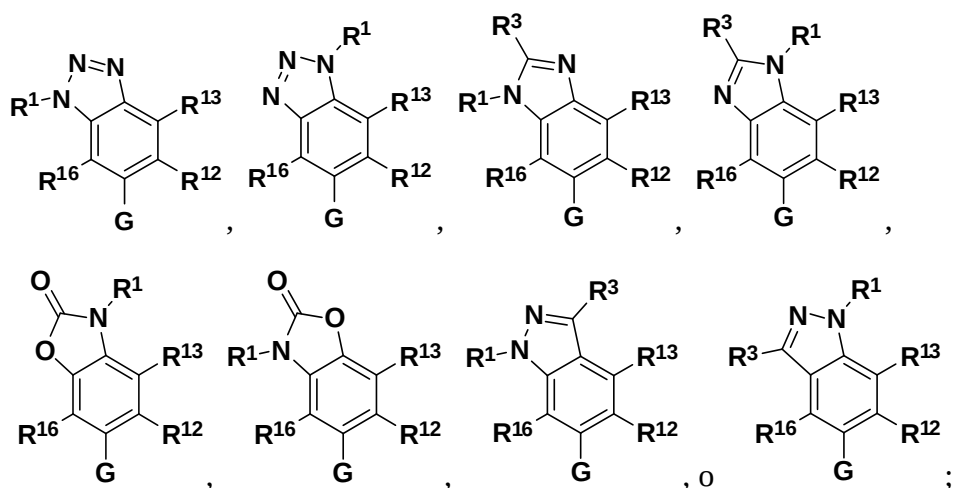




en donde R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinito, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y en donde R^{12} , R^{13} y R^{16} son como se describió anteriormente.

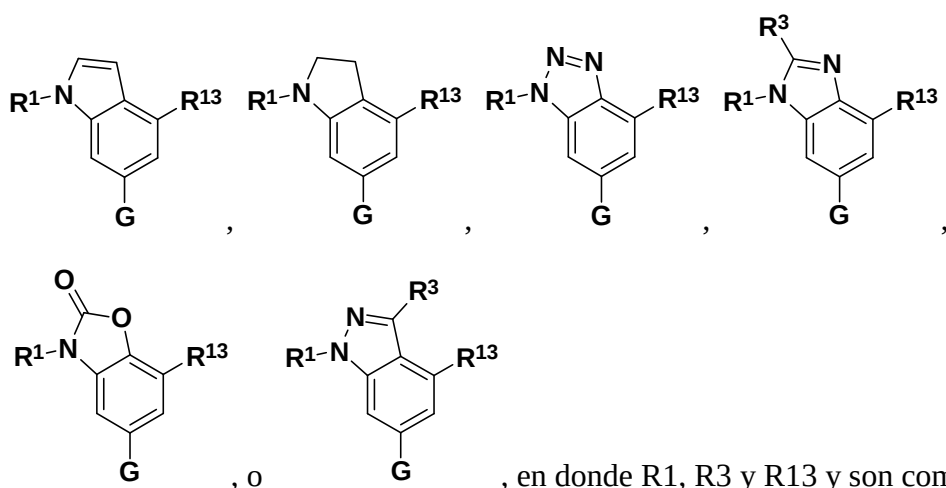
[0099] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es:





en donde R^1 , R^3 , R^{12} , R^{13} y R^{16} son como se describió anteriormente.

[0100] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es ilustrado por una fórmula:



, en donde R^1 , R^3 y R^{13} y son como se describió anteriormente

[0101] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo de heteroarilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo de heterociclilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N.

[0102] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo de heterociclilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo de heteroarilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de N.

[0103] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo de heterociclilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo de heteroarilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S.

[0104] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₂ es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₆ es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₂ es C-R¹² y R¹² es como se describió anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es C-R¹³ y R¹³ es como se describió anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₆ es C-R¹⁶ y R¹⁶ es como se describió anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₂ es C-R¹², X₃ es C-R¹³ y X₆ es C-R¹⁶, en donde R¹², R¹³ y R¹⁶ son como se describió anteriormente.

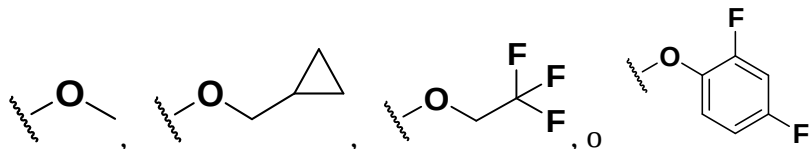
[0105] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹³ es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH₂-, y Z es -SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -SO₂N(R^a)₂, cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y en donde R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0106] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹³ es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH₂-, y Z es -SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -SO₂N(R^a)₂, cada R^a es independientemente hidrógeno o alquilo, y R^b es alquilo; en donde R¹ es alquilo, cicloalquilalquilo o aralquilo; y en donde R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi.

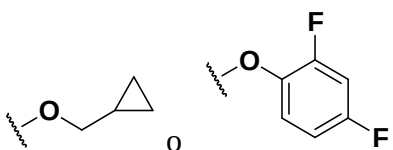
[0107] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁶ es -W-X, en donde W es -O-, y X

es alquilo arilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; en donde R^1 es hidrógeno o alquilo; y en donde R^2 es alquilo.

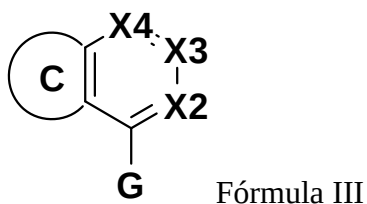
[0108] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} es:



[0109] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} es:



[0110] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula III es representada por:



donde

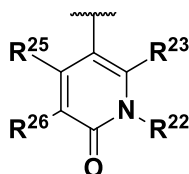
El anillo C es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de O, S o N;

X_2 es N o C- R^{12} , en donde R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X_3 es N o C- R^{13} , en donde R^{13} es -Y-Z, en donde Y se selecciona de un enlace, -CH₂- o -CH (alquilo C1-C4) -, y Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

X_4 es N o C- R^{14} , en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi; y

G es:



donde

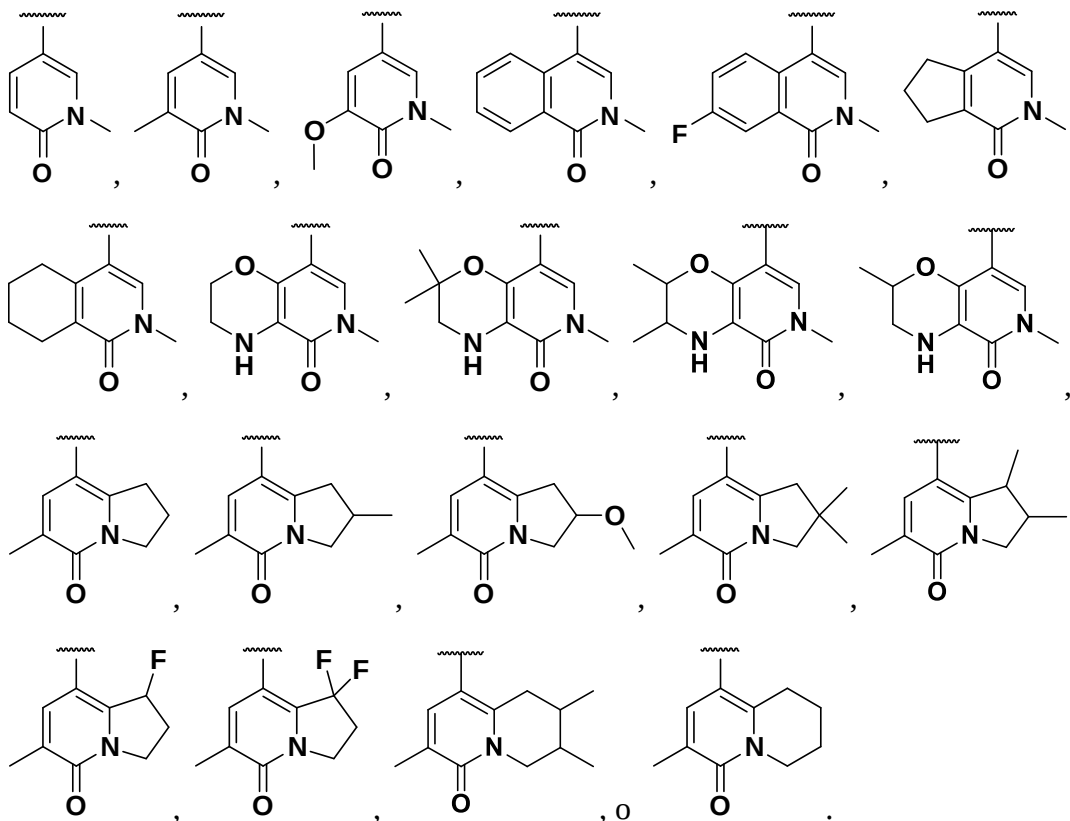
R^{22} es alquilo;

R^{23} es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R^{23} es alquilo, R^{22} y R^{23} se unen para formar un anillo que está sustituido opcionalmente;

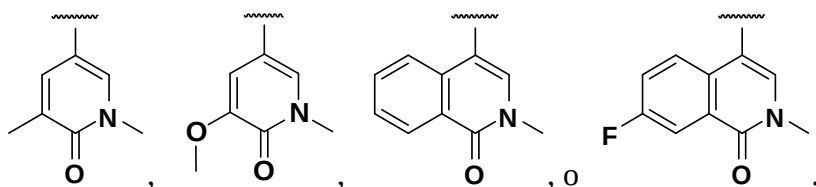
R^{25} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo;

R^{26} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; u opcionalmente, cuando R^{23} es hidrógeno, R^{25} no es hidrógeno, y R^{26} no es ni hidrógeno ni halógeno, entonces R^{25} y R^{26} se unen para formar un anillo sustituido opcionalmente; siempre que el compuesto de Fórmula III no sea 4- (2-etil-5- (metilsulfonyl) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona ni 4 (2 ciclopropil-5- (metilsulfonyl) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona.

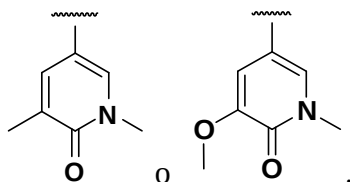
[0111] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



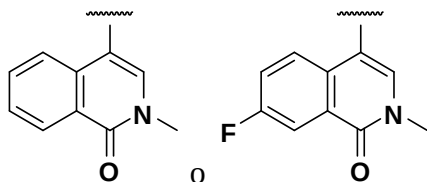
[0112] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



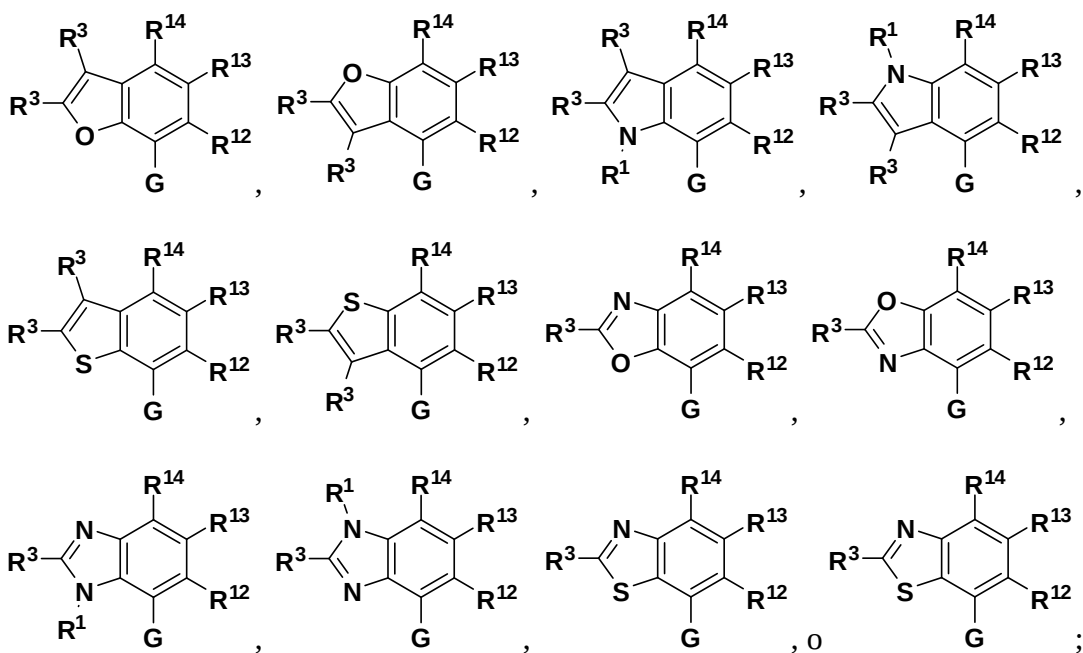
[0113] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



[0114] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

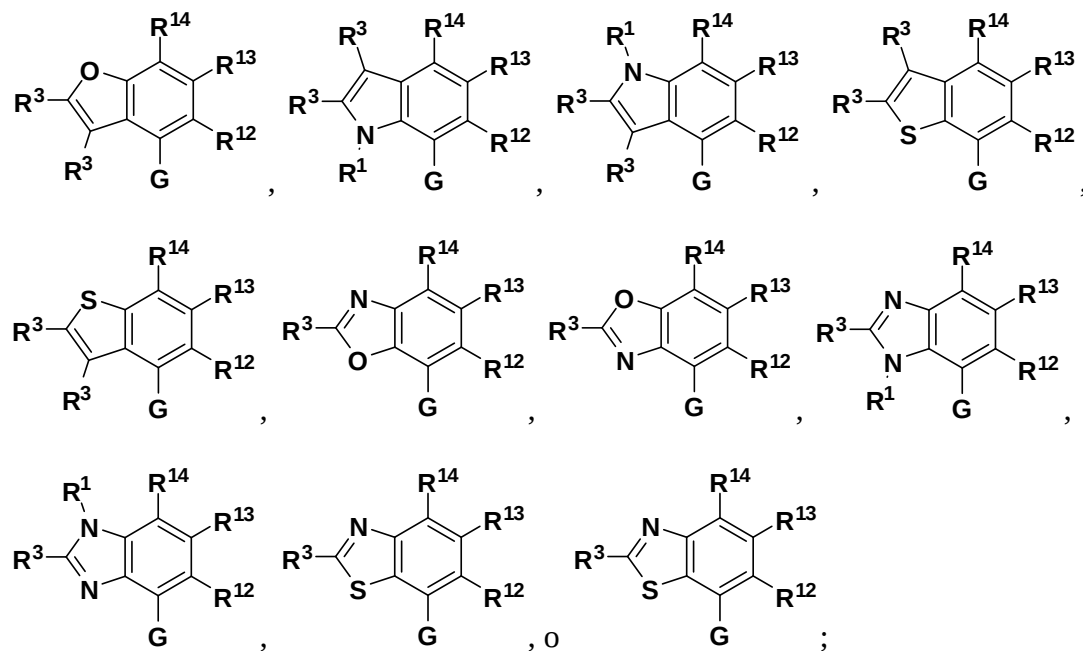


[0115] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es:



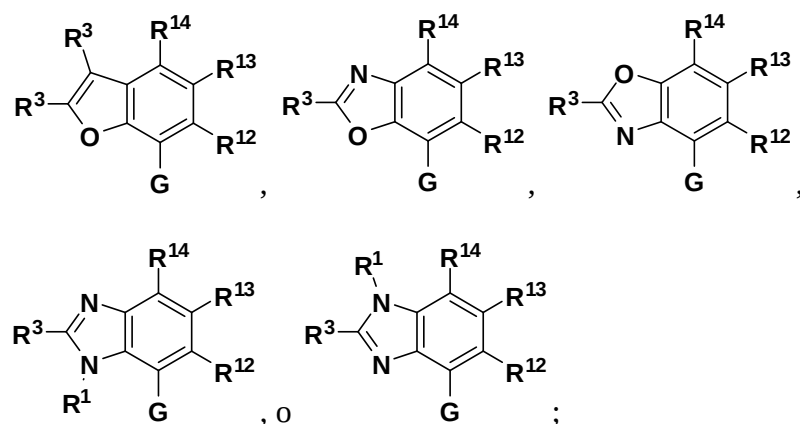
en donde R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfino, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se describió anteriormente.

[0116] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es:



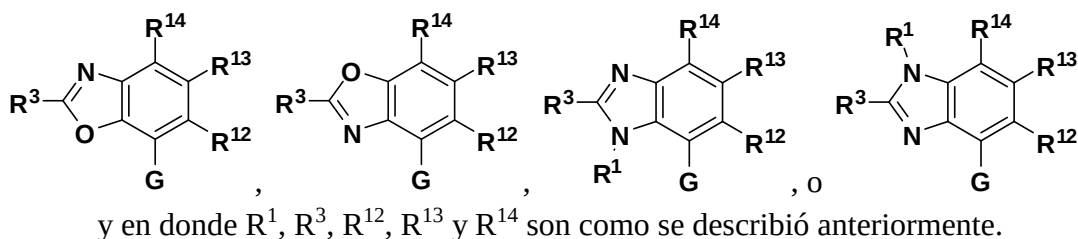
en donde R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y en donde R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se describió anteriormente.

[0117] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es:

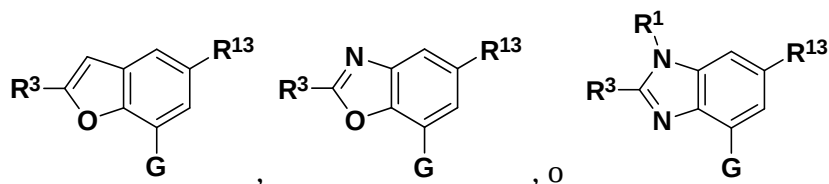


y en donde R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se describió anteriormente.

[0118] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es:

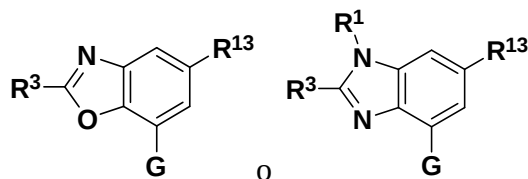


[0119] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es:



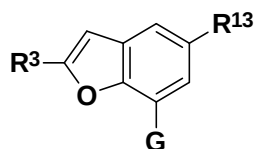
en donde R^1 , R^3 y R^{13} son como se describió anteriormente.

[0120] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es:



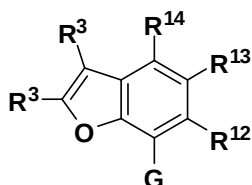
en donde R^1 , R^3 y R^{13} son como se describió anteriormente.

[0121] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es:



en donde R^1 y R^{13} son como se describió anteriormente.

[0122] Una realización alternativa proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, opcionalmente, el anillo C no es:



[0123] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{13} es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH₂-, y Z es -SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -SO₂N(R^a)₂, cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo,

heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y en donde cada sustituyente restante es de otro modo como se describe anteriormente.

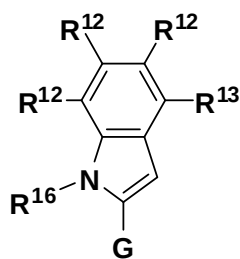
[0124] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{13} es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH₂-, y Z se selecciona entre -SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno o alquilo, R^b es alquilo, R¹ es alquilo y R³ es alquilo, cicloalquilo o arilo.

[0125] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es un anillo de heteroarilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de O. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es un anillo de heteroarilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es un anillo de heteroarilo de 5- o 6- miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de N.

[0126] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₂ es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₄ es N.

[0127] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₂ es C-R¹², en donde R¹² es como se describió anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es C-R¹³, en donde R¹³ es como se describió anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₄ es C-R¹⁴, en donde R¹⁴ es como se describió anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₂ es C-R¹², X₃ es C-R¹³ y X₄ es C-R¹⁴, en donde R¹², R¹³ y R¹⁴ son como se describió anteriormente.

[0128] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula IV representada por:



Fórmula IV

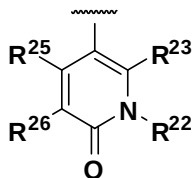
donde

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R^{13} es -Y-Z, en el cual Y se selecciona de un enlace, -CH₂- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R¹⁶ se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

G es:



Donde

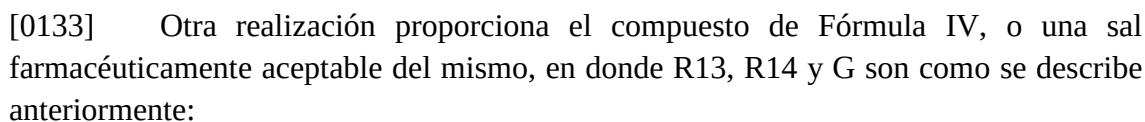
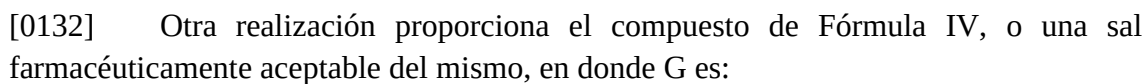
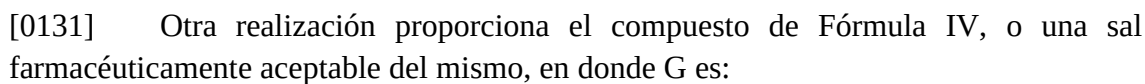
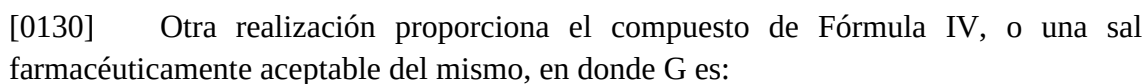
R^{22} es alquilo;

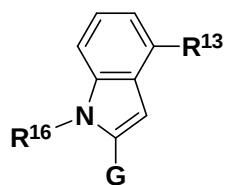
R^{23} es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R^{23} es alquilo, R^{22} y R^{23} se unen para formar un anillo que está sustituido opcionalmente;

R^{25} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo;

R^{26} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; u opcionalmente, cuando R^{23} es hidrógeno, R^{25} no es hidrógeno, y R^{26} no es ni hidrógeno ni halógeno, entonces R^{25} y R^{26} se unen para formar un anillo sustituido opcionalmente;

[0129] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



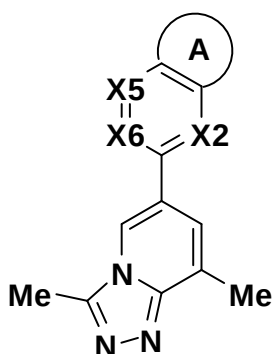


Fórmula IVa

[0134] Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula IVa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{13} es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH₂-, y Z es -SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -SO₂N(R^a)₂, cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R¹⁶ es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0135] En otra realización de Fórmula IVa, R^{13} es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH₂-, Z es -SO₂R^b o -N(R^a)SO₂R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno o alquilo, y R^b es alquilo; R¹⁶ es alquilo o cicloalquilalquilo; y G es como se describió anteriormente.

[0136] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Va, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que posee la estructura:



Fórmula Va

Donde

El anillo A es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N;

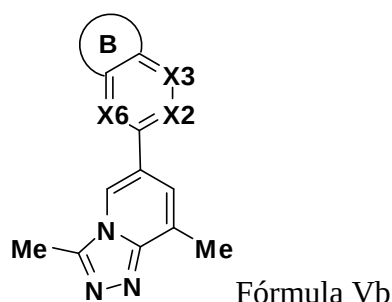
X2 es N o C-R¹², en donde R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X5 es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi; y

X6 es N o C-R¹⁶, en donde R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde

W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0137] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Vb, , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que posee la estructura:



donde

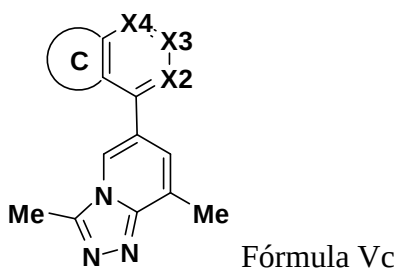
El anillo B es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de S o N;

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

X3 es N o C-R13, en donde R13 es -Y-Z, en donde Y se selecciona de un enlace, -CH₂- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

X6 es N o C-R¹⁶, en donde R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

[0138] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Vc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde

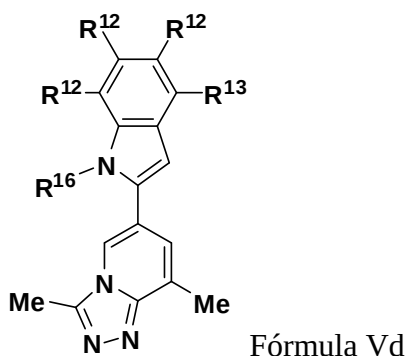
El anillo C es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene al menos un átomo de O, S o N;

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

X3 es N o C-R13, en donde R13 es -Y-Z, en donde Y se selecciona de un enlace, -CH2- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

X4 es N o C-R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi.

[0139] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Vd, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



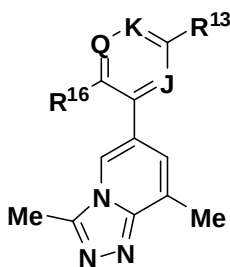
Donde

cada R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z, en el cual Y se selecciona de un enlace, -CH2- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y Z se selecciona de SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂, o -N(R^a)SO₃R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

R¹⁶ se selecciona entre alquilo, alquínilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquínilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo

[0140] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula Ve:



Fórmula Ve

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J es N o C-R¹², en donde R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

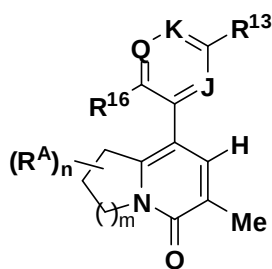
R¹³ es -Y-Z, en donde Y es un enlace, -CH₂-, o -CH (alquilo C1-C4) -, y Z es -SO₂R²¹, -N (R²²) SO₂R²¹, -SO₂N (R²²) 2, -N (R²²) SO₂N (R²²) 2, -CON (R²²) 2, -N (R²²) CO₂R²¹, -N (R²²) CON (R²²) 2, -N (R²²) COR²¹, -COR²¹, -OC (O) N (R²²) 2, -OSO₂N (R²²) 2 o -N (R²²) SO₃R²¹, en donde cada R²¹ es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada R²² es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

K es N o C-R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

Q es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquilo, cicloalquilalquilo, heterocicliloxi, heteroarilalquilo o alquinoxio; y

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, -N (H) COX o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinoxio, cicloalquilalquinoxio, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0141] Al menos una realización proporciona un compuesto de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la Fórmula VI es:



Fórmula VI

donde

n es 0 a 4; m es 0 o 1;

R^A es un halógeno, alquilo C1-3 o alcoxi C1-3;

J es N o C-R¹², en donde R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R^{13} es -Y-Z, en el cual Y es un enlace, -CH₂-, o -CH (alquilo C1-C4) -, y Z es -SO₂R²¹, -N (R²²) SO₂R²¹, -SO₂N (R²²)₂, -N (R²²) SO₂N (R²²)₂, -CON (R²²)₂, -N (R²²) CO₂R²¹, -N (R²²) CON (R²²)₂, -N (R²²) COR²¹, -COR²¹, -OC (O) N (R²²)₂, -OSO₂N (R²²)₂ o -N (R²²) SO₃R²¹, en donde cada R²¹ es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada R²² es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

K es N o C-R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

Q es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquilo, cicloalquilalquilo, heterocicliloxi, heteroarilalquilo o alquinoxio; y

R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, -N (H) COX o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinoxio, cicloalquilalquinoxio, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0142] En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento tiene la estructura y el nombre químico proporcionados en la Tabla 1, en donde “Ej. No. “se refiere a los ejemplos, a continuación.

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
1		2-metil-4-(2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)isoquinolin-1-ona
2		4-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona
3		5-(5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona

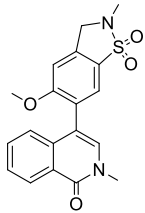
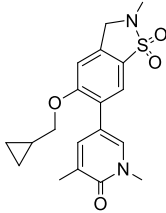
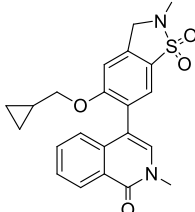
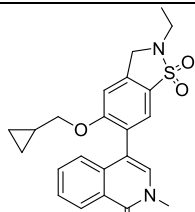
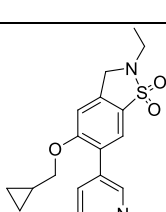
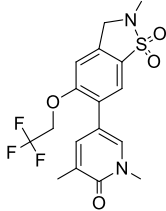
TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
4		4-(5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona
5		5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
6		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
7		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
8		5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
9		1,3-dimetil-5-[2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il]piridin-2-ona

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
10		2-metil-4-[2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il]isoquinolin-1-ona
11		5-[5-(2,4-difluorophenoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
12		5-[5-(2,4-difluorophenoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1-metilpiridin-2-ona
13		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
14		4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-etilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
15		5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
16		5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-etilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
17		N-[1-benzil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)indol-4-il]metanosulfonamida
18		N-[1-benzil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indol-4-il]metanosulfonamida
19		N-[1-benzil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida
20		N-[1-benzil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida
21		5-(2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
22		N-[2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-9-[(4-fluorofenil)metil]-8-metilpurina-6-il]metanosulfonamida
23		5-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
24		4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisquinolin-1-ona
25		1,3-dimetil-5-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il)piridin-2-ona
26		2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il)isoquinolin-1-ona
27		N-[1-benzil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzotriazol-4-il]etanosulfonamida
28		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]benzotriazol-4-il]etanosulfonamida

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
29		4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-2-metilisquinolin-1-ona
30		4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-etilsulfonil-1-metilindazol-5-il]-2-metilisquinolin-1-ona
31		N-[1-benzil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida
32		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]benzimidazol-4-il]metanosulfonamida
33		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]benzimidazol-4-il]etanosulfonamida
34		N-[1-benzil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida

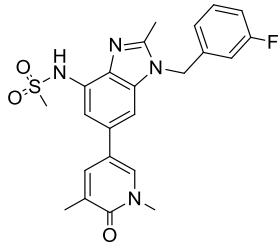
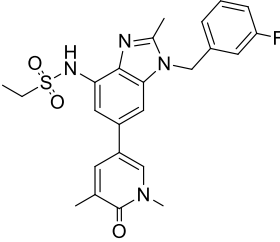
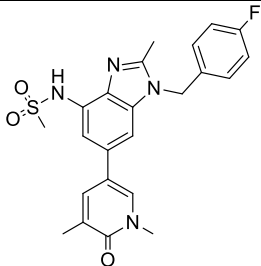
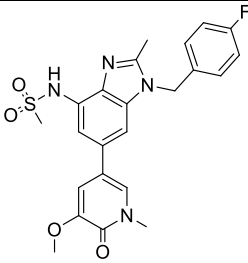
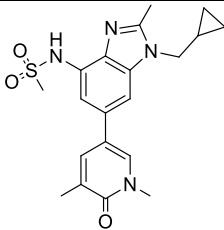
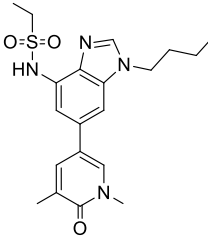
TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
35		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida
36		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metilbenzimidazol-4-il]etanosulfonamida
37		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida
38		N-[1-[(4-fluorofenil)metil]-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida
39		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida
40		N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il]etanosulfonamida

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
41		N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il]etanosulfonamida
42		N-[1-benzil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]etanosulfonamida
43		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]etanosulfonamida
44		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida
45		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida
46		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-metilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida

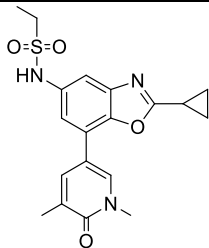
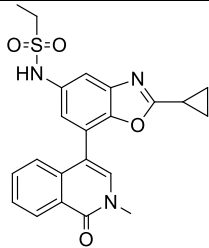
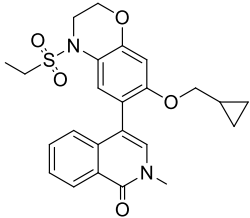
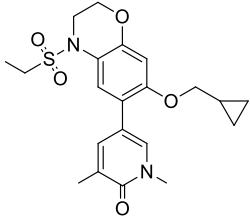
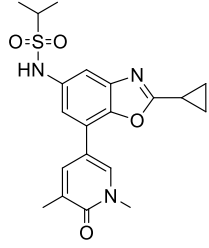
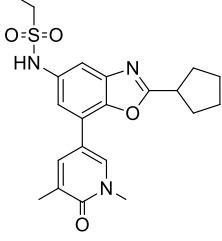
TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
47		N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida
48		N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida
49		4-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-2-metilisquinolin-1-ona
50		5-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
51		N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]propane-2-sulfonamida
52		N-[2-ciclopentil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida

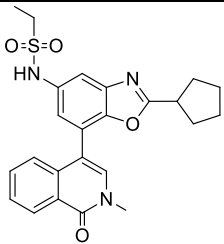
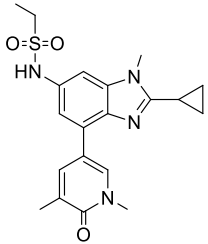
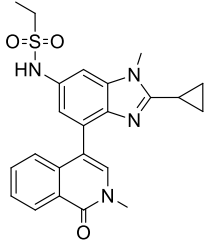
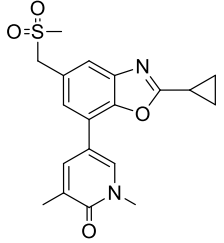
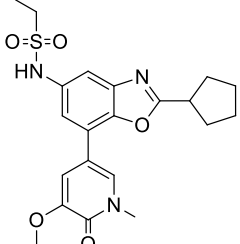
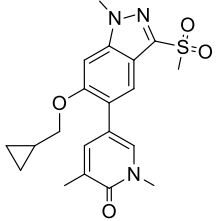
TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
53		N-[2-ciclopentil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida
54		N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-metilbenzimidazol-5-il]etanosulfonamida
55		N-[2-ciclopropil-3-metil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzimidazol-5-il]etanosulfonamida
56		5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
57		N-[2-ciclopentil-7-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida
58		5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
59		5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
60		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida
61		N-[1-benzil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida
62		N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida
63		5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
64		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]metanosulfonamida

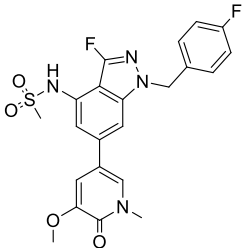
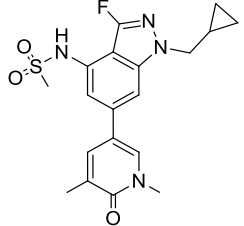
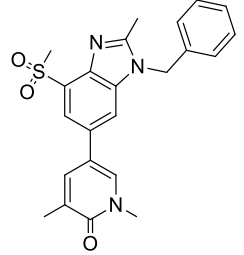
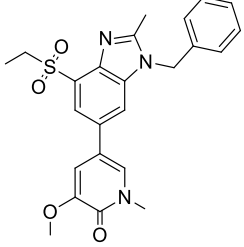
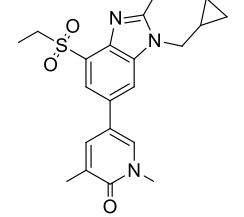
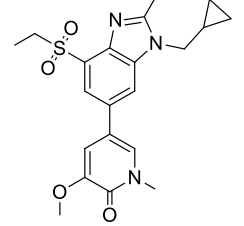
TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
65		N-[3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]metanosulfonamida
66		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluorindazol-4-il]metanosulfonamida
67		5-(3-benzil-2-metil-7-metilsulfonilbenzimidazol-5-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
68		5-(3-benzil-7-etilsulfonil-2-metilbenzimidazol-5-il)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
69		5-[3-(ciclopropilmetil)-7-etilsulfonil-2-metilbenzimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
70		5-[3-(ciclopropilmetil)-7-etilsulfonil-2-metilbenzimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
71		5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-metilsulfonilbenzimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
72		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etoxibenzimidazol-4-il]metanosulfonamida
73		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibenzimidazol-4-il]metanosulfonamida
74		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida
75		5-(1-etil-4-metilsulfonilindol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
76		5-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
77		5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
78		4-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
79		N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida
80		N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida
81		N-[9-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-8-metilpurina-6-il]metanosulfonamida
82		N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida

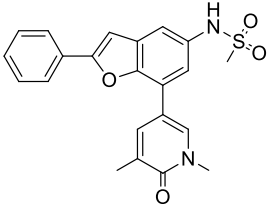
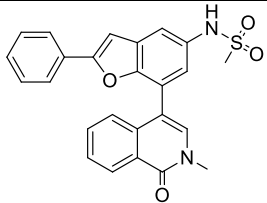
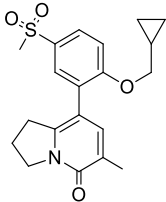
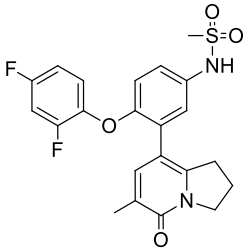
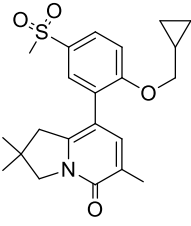
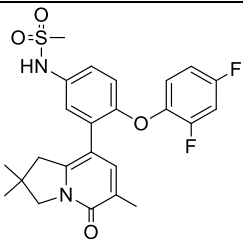
TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
83		N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida
84		N-[7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida
85		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona
86		N-[4-(2,4-difluorophenoxy)-3-(6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida
87		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona
88		N-[4-(2,4-difluorophenoxy)-3-(2,2,6-trimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
89		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona
90		8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona
91		5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
92		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida
93		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida
94		N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
95		N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida
96		5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
97		5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
98		5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
99		5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
100		5-[2-ciclopropil-5-(etilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

TABLA 1		
Ex. N°	Estructura	Nombre
101		N-[3-(ciclopropilmetil)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida
102		N-[5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida
103		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibenzimidazol-4-il]etanosulfonamida
104		N-[1-benzil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]metanosulfonamida
105		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]etanosulfonamida
106		N-[1-benzil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]etanosulfonamida

[0143] En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito aquí tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2.

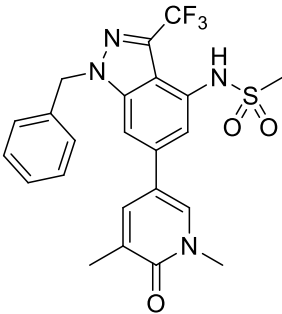
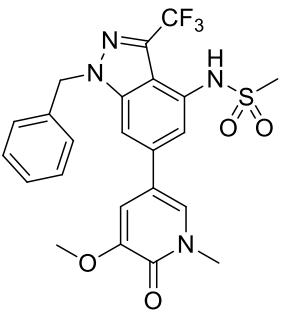
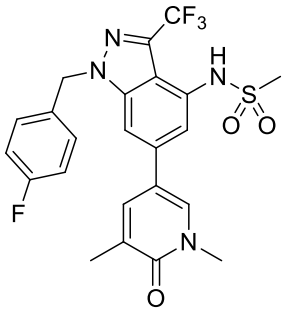
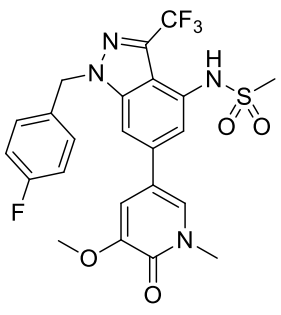
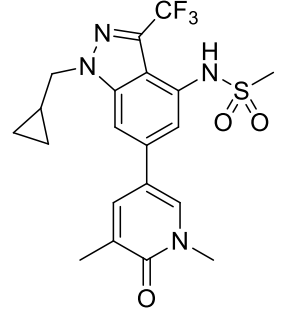
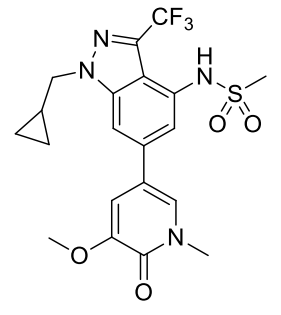
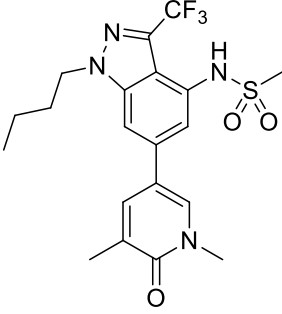
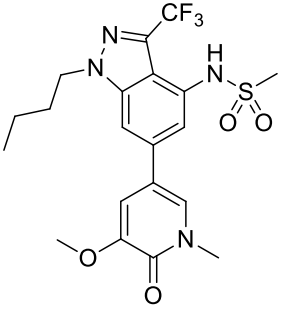
TABLA 2	
	
	
	
	

TABLA 2

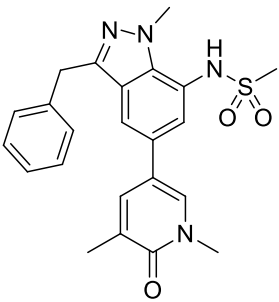
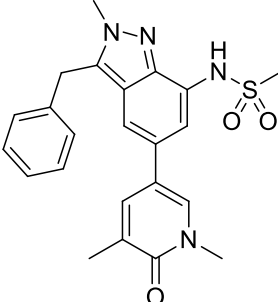
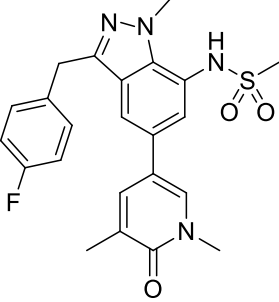
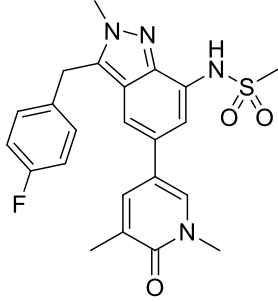
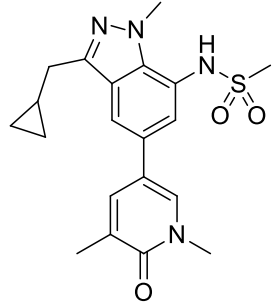
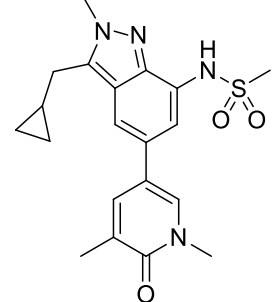
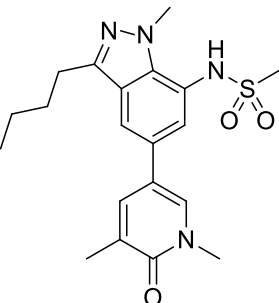
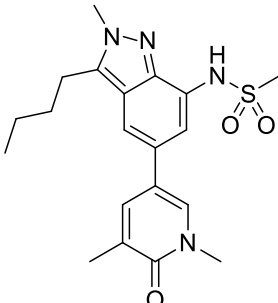
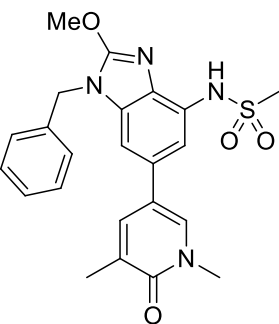
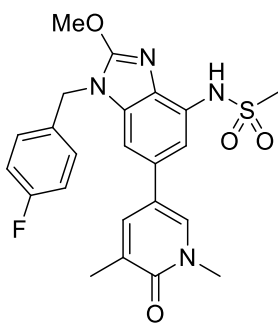
	
	
	
	
	

TABLE 2

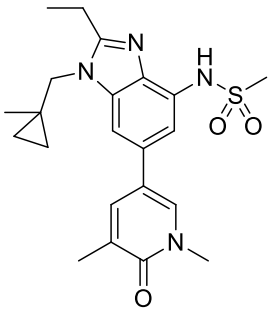
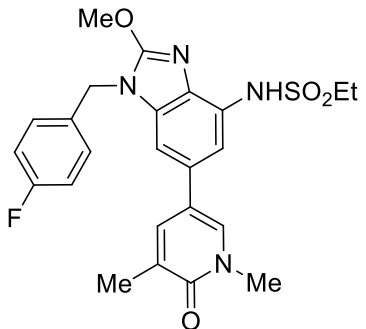
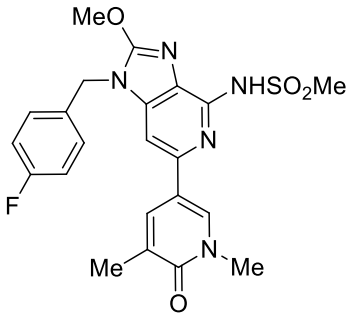
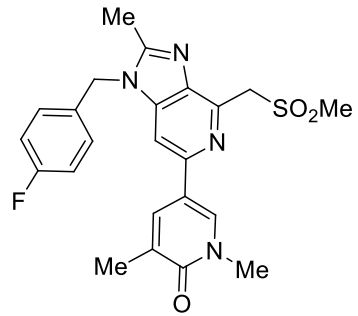
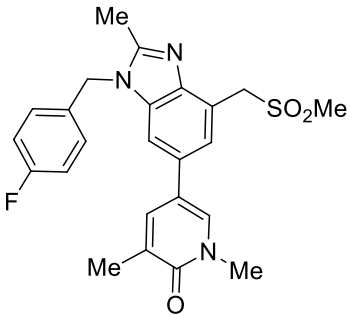
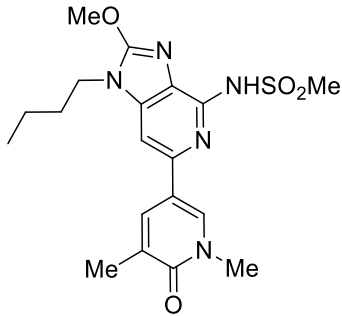
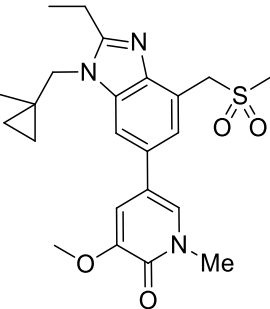
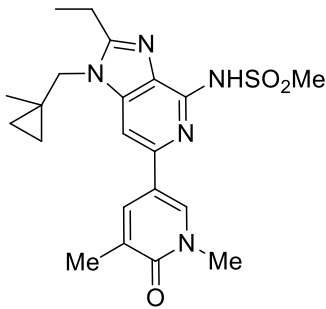
	
	
	
	

TABLE 2

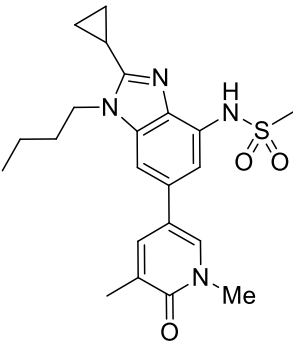
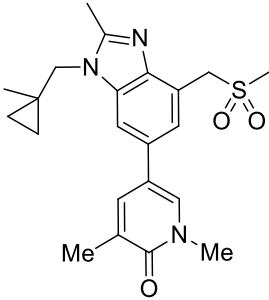
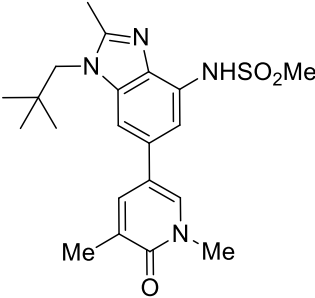
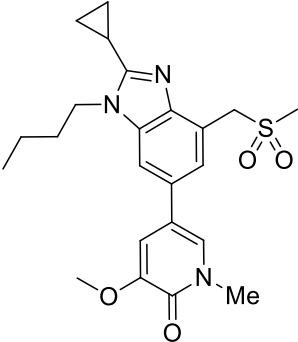
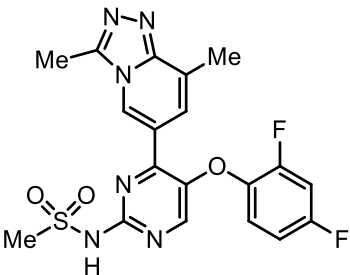
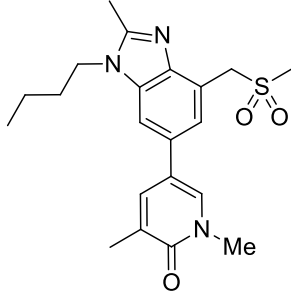
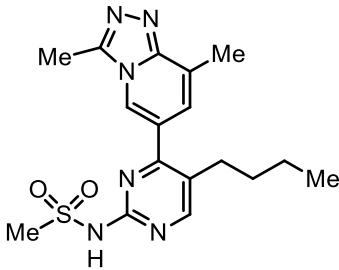
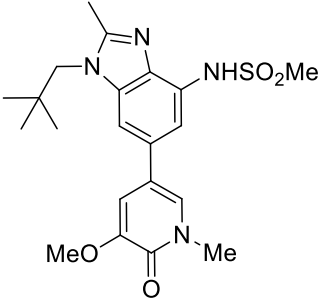
	
	
	
	

TABLA 2

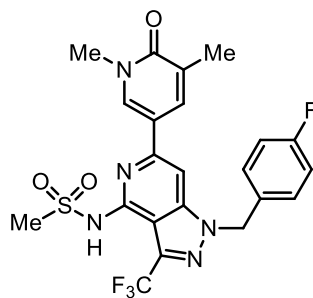
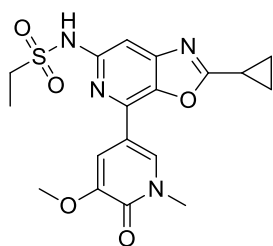
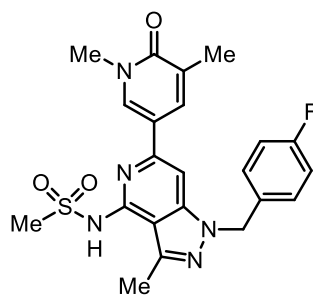
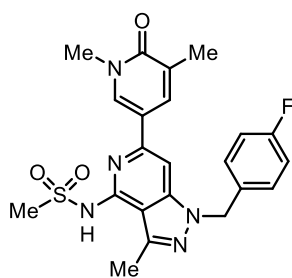
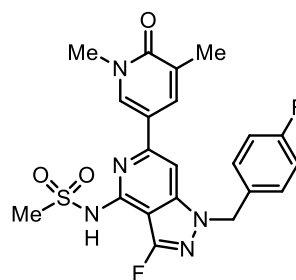
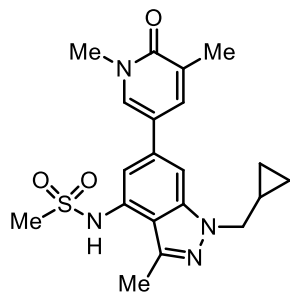
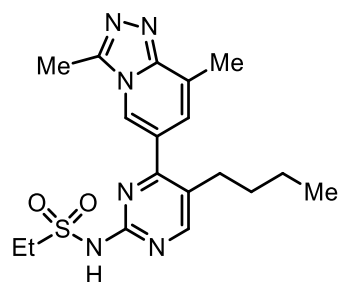
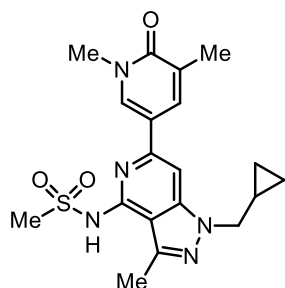
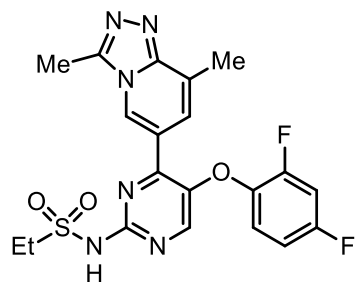
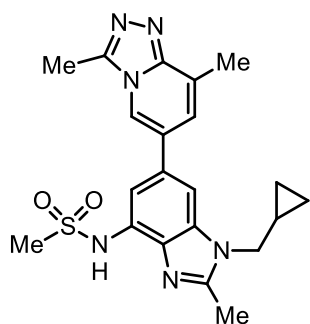


TABLE 2

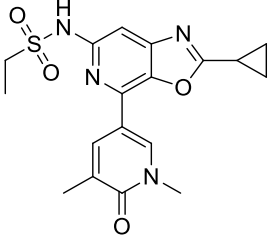
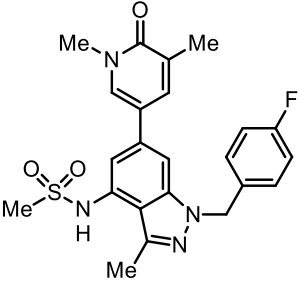
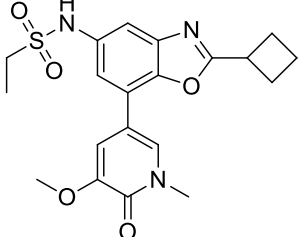
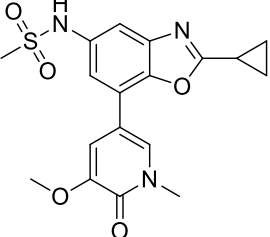
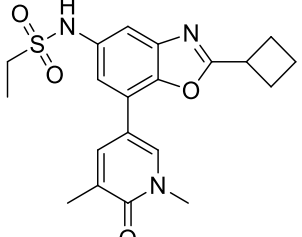
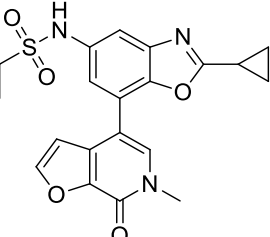
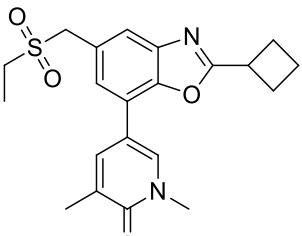
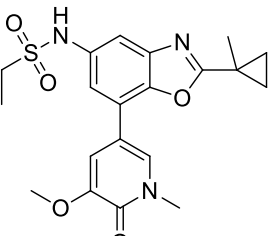
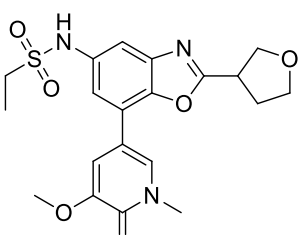
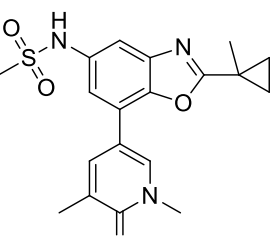
	
	
	
	
	

TABLE 2

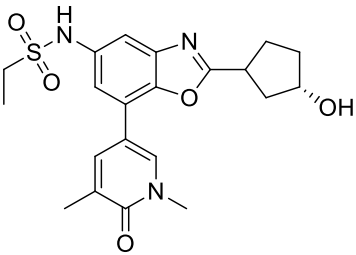
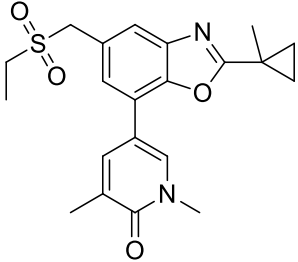
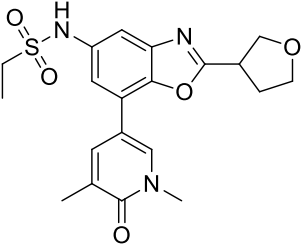
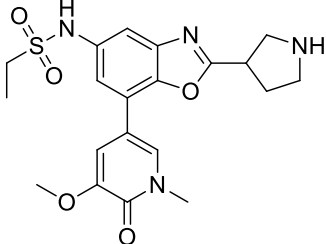
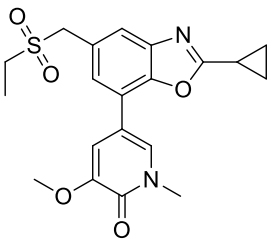
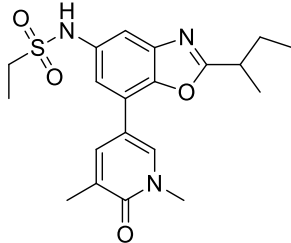
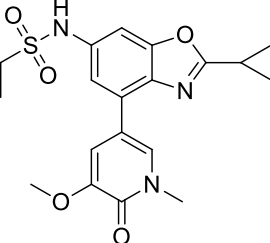
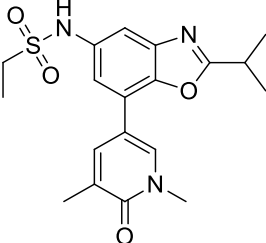
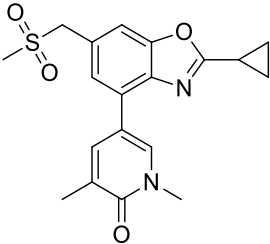
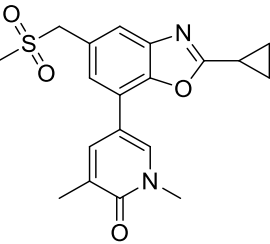
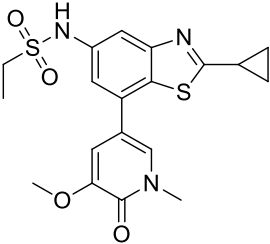
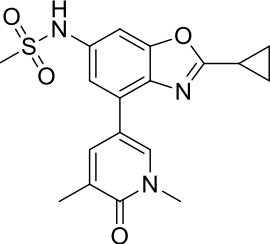
	
	
	
	
	
	

TABLE 2

TABLA 2	

TABLE 2

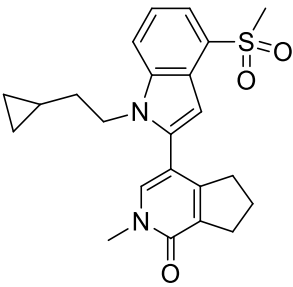
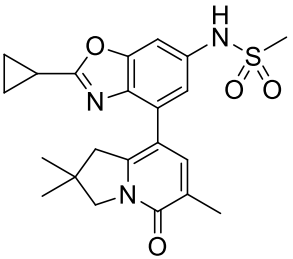
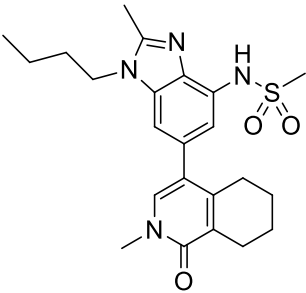
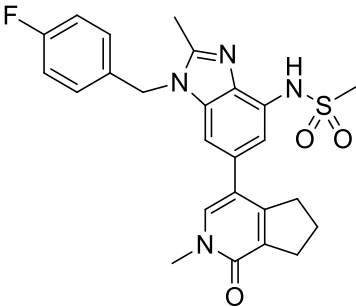
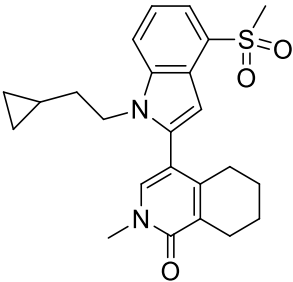
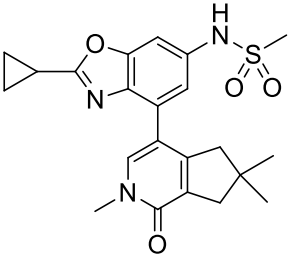
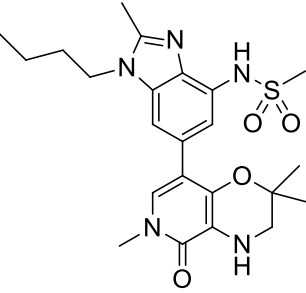
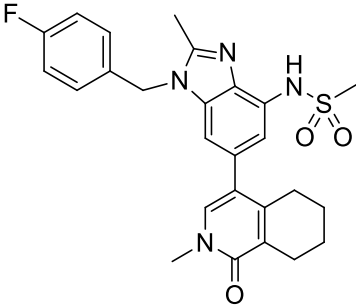
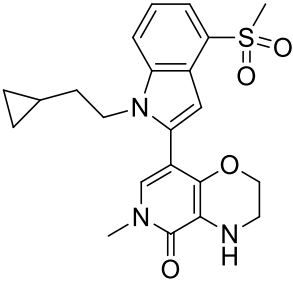
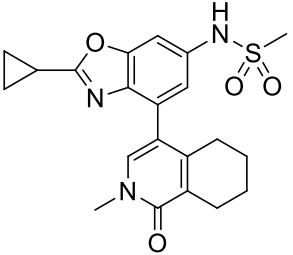
	
	
	
	
	

TABLE 2

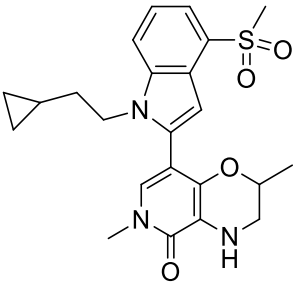
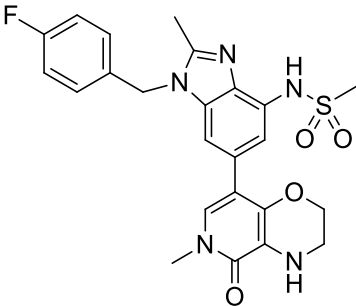
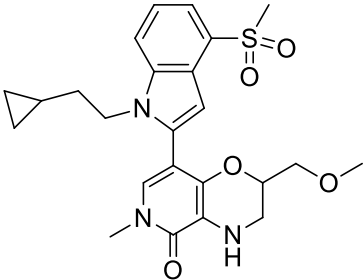
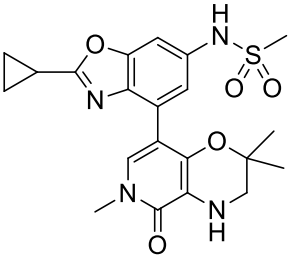
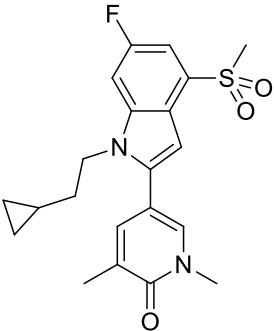
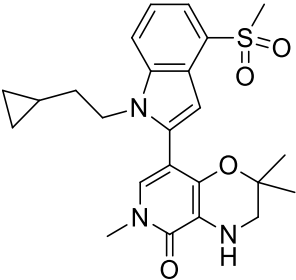
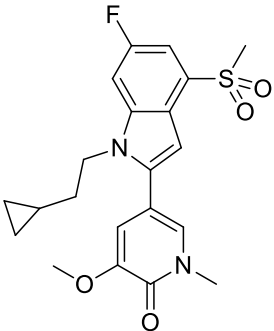
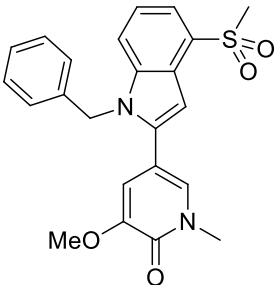
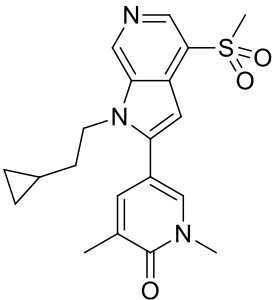
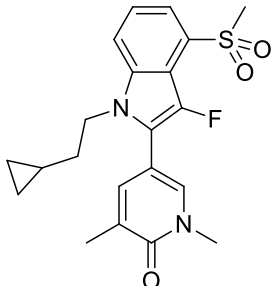
	
	
	
	
	

TABLE 2

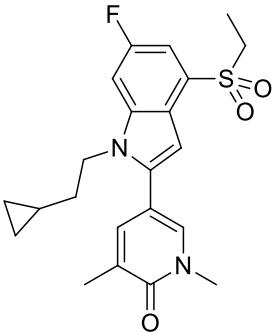
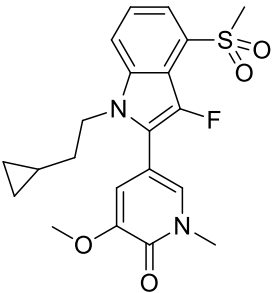
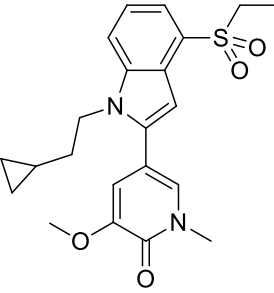
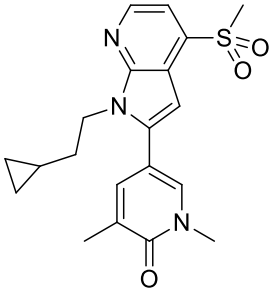
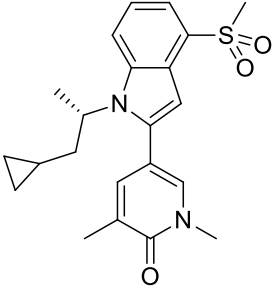
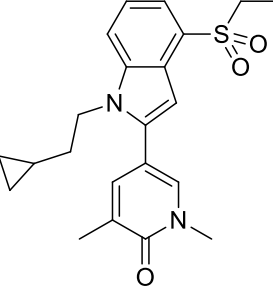
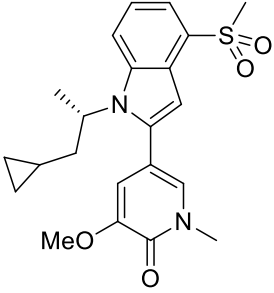
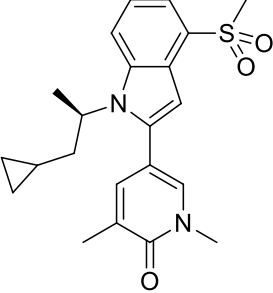
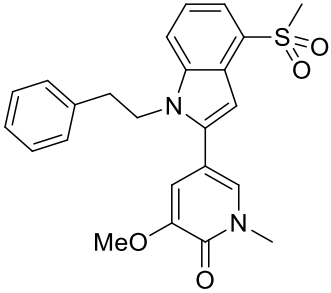
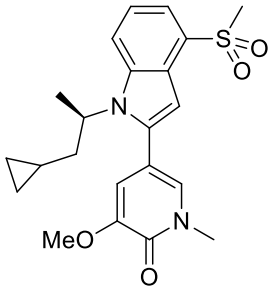
	
	
	
	
	

TABLE 2

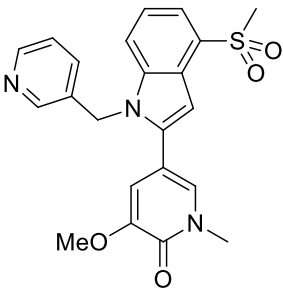
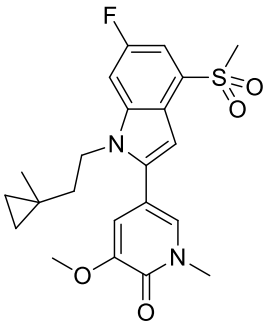
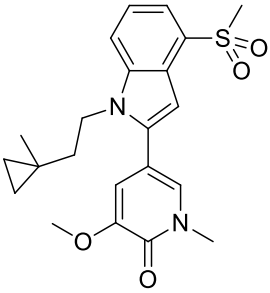
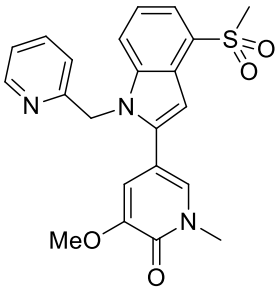
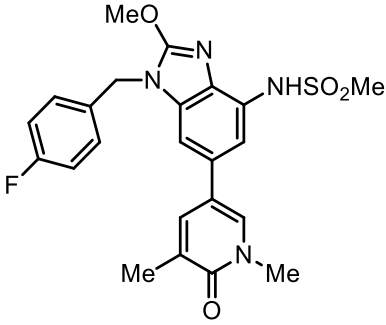
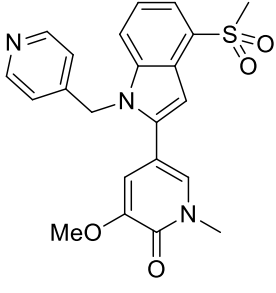
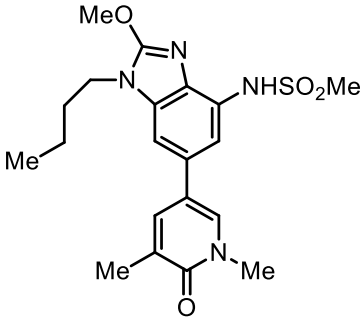
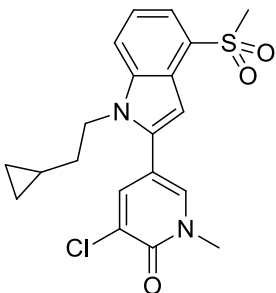
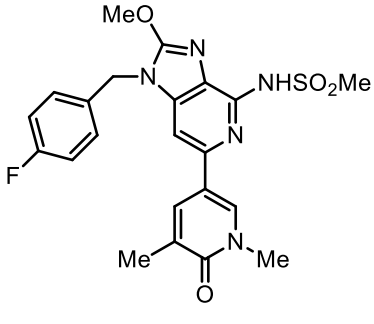
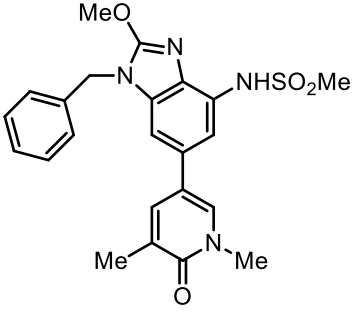
	
	
	
	
	

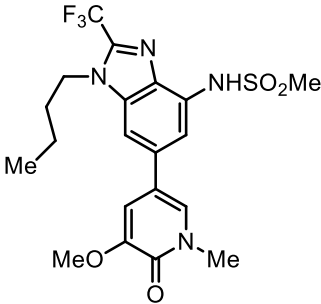
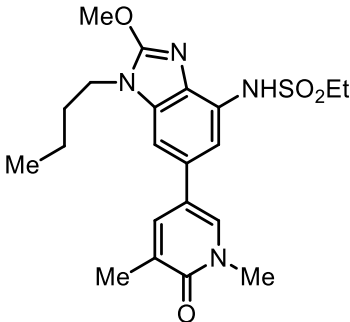
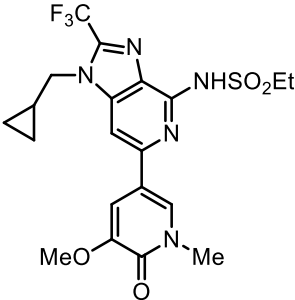
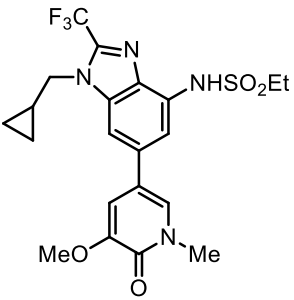
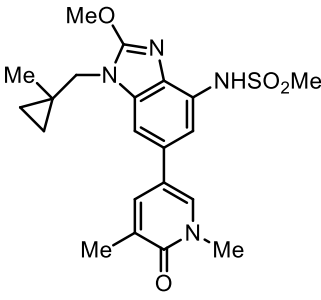
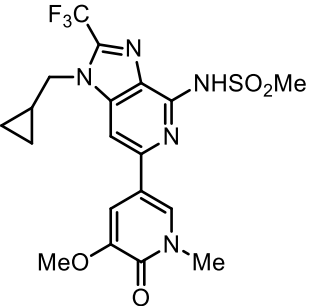
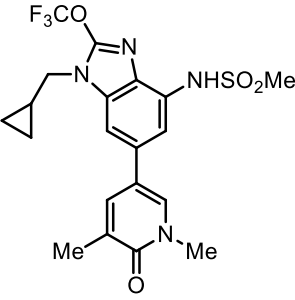
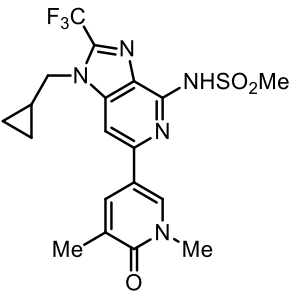
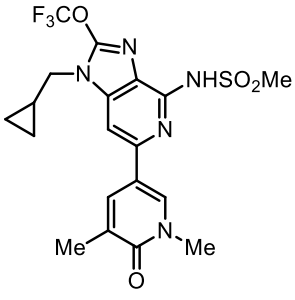
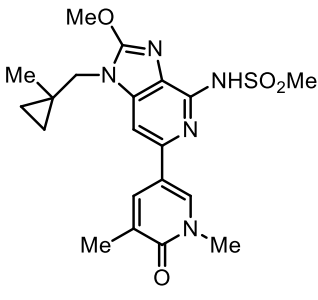
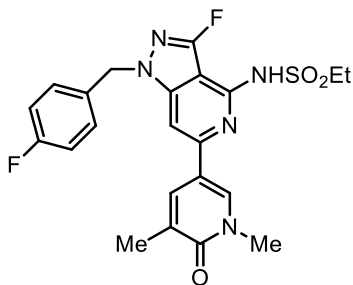
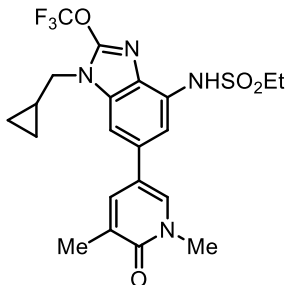
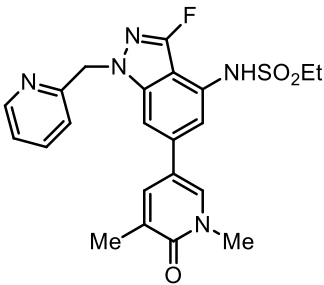
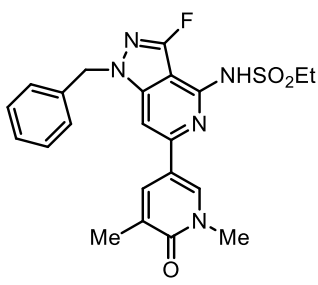
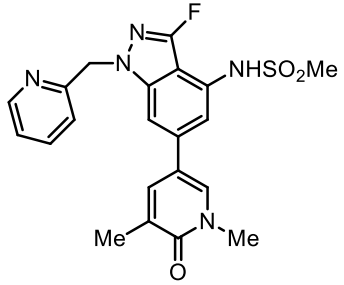
TABLA 2	
	
	
	
	
	

TABLA 2	
	
	
	

Preparación de los Compuestos Derivados Heterocíclicos Sustituídos

[0144] Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en este documento se preparan de acuerdo con técnicas conocidas de síntesis orgánica por los expertos en esta técnica, a partir de productos químicos disponibles comercialmente y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los “productos químicos disponibles comercialmente” se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen, por ejemplo, Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluyen Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Aguacate Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservise Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz y Bauer, Inc. (Waterbury, CT), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New

Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

[0145] Los métodos conocidos por un experto en la materia se identifican a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia y tratados adecuados detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación. Véase, por ejemplo, SYNTHETIC ORGANIC CHEM. (QUÍMICA ORGÁNICA SINTÉTICA). (John Wiley & Sons, Inc., NY); Sandler et al., ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS (PREPARACIONES DEL GRUPO FUNCIONAL ORGÁNICO) (2nd Ed., Acad. Press, NY, 1983); House, MODERN SYNTHETIC REACTIONS (REACCIONES SINTÉTICAS MODERNAS) (2ª Ed., W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA, 1972); Gilchrist, HETEROCYCLIC CHEM. (QUÍMICA DE HETEROCICLICOS) (2ª Ed., John Wiley & Sons, NY, 1992); March, ADV. ORGANIC CHEM.: REACTIONS, MECH. & STRUCTURE (4ª Ed., Wiley Intersci., NY, 1992). Otros libros de referencia y tratados adecuados detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a artículos que describen tales preparaciones. Véase, por ejemplo, Fuhrhop y Penzlin, ORGANIC SYNTHESIS: CONCEPTS, METHODS, STARTING MATERIALS: SECOND, REVISED & ENLARGED ED. (SÍNTESIS ORGÁNICA: CONCEPTOS, MÉTODOS, MATERIALES DE INICIO: SEGUNDO, EDICIÓN REVISADA Y AMPLIADA). (John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5, 1994); Hoffman, QUÍMICA ORGÁNICA, UN TEXTO INTERMEDIO (Oxford Univ. Press, ISBN 0-19-509618-5, 1996); Larock, TRANSFORMACIONES ORGANICAS INTEGRALES: GUÍA DE PREPARACIONES DE GRUPOS FUNCIONALES (2ª Ed., Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4, 1999); Otera (Ed.), MODERN CARBONIL CHEM. (Wiley-VCH, ISBN: 3 527-29871-1, 2000); Patai, PATAI'S 1992 GUIDE TO THE CHEM. OF FUNCTIONAL GROUPS (GUÍA DE QUÍMICA DE GRUPOS FUNCIONALES DE PATAI) (Intersci. ISBN: 0-471-93022-9, 1992); Salomonas, CHEM ORGANIC (QUÍMICA ORGÁNICA). (7ª Ed., John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0, 2000); Stowell, INTERMEDIATE CHEM. ORGANIC (QUÍMICA ORGÁNICA INTERMEDIA). (2ª Ed. Wiley-Intersci., ISBN: 0-471-57456-2, 1993); INDUS ORGANIC CHEM.: STARTING MATS. & INTERMEDIATES: AN ULCYMAN'S ENCICLO. (John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 1999), en 8 volúmenes; ORGANIC REACTIONS (REACCIONES ORGÁNICAS) (John Wiley & Sons, 1942-2000), en más de 55 volúmenes; CHEM. OF FUNCTIONAL GROUPS (QUÍMICA DE GRUPOS FUNCIONALES) (John Wiley & Sons), en 73 volúmenes.

[0146] Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparadas por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society (Sociedad Química Americana), que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (American Chemical Sociedad, Washington, DC, se puede contactar para más detalles). Los productos químicos que se conocen pero que no están disponibles comercialmente en los catálogos pueden prepararse en casas de síntesis químicas

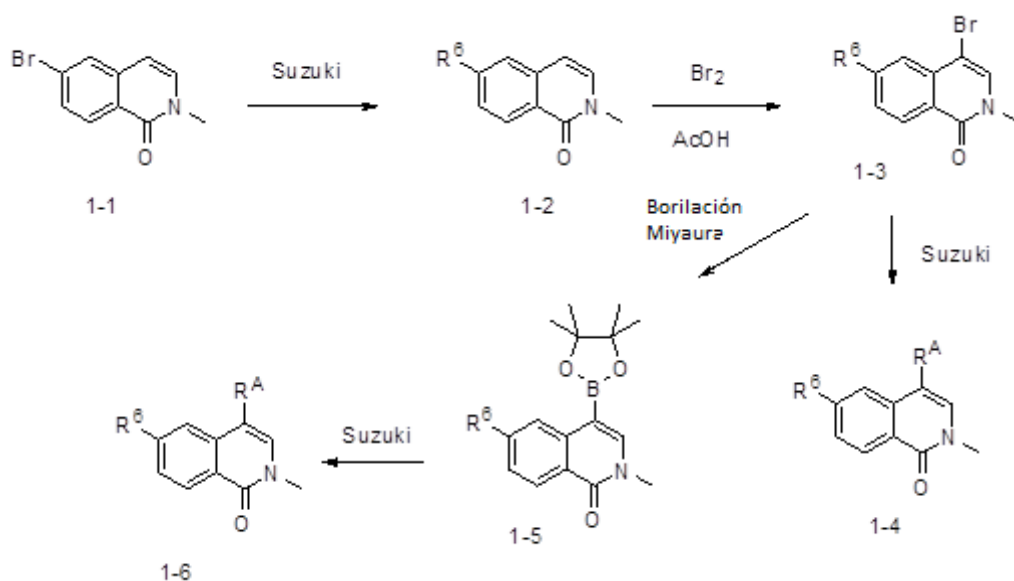
personalizadas, donde muchas de las casas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en este documento es Stahl & Wermuth, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002).

[0147] Los métodos generales para la síntesis de derivados heterocíclicos sustituidos se proporcionan, pero no se limitan a, las siguientes referencias: WO 2009/158396; WO 2005/63768; WO 2006/112666; Briet et. Al., 58 Tetrahedron 5761 (2002); WO 2008/77550; WO 2008/77551; WO 2008/77556; WO 2007/12421; WO 2007/12422; US 2007/99911; WO 2008/77550; Havera et al., 42 J. Med. Chem. 3860 (1999); WO 2004/29051; y US 2009/0054434. Ejemplos adicionales de la síntesis de derivados heterocíclicos sustituidos se encuentran en las siguientes referencias: WO 2012/171337; WO 2011/044157; WO 2009/097567; WO 2005/030791; EP 203216; Becknell et al., 21 Bioorg. Y med. Chem. Cartas 7076 (2011); Svechkarev et al., 770. Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна 201 (2007); Coskun et al., 35 Synth. Comunicaciones 2435 (2005); Alvarez et al., 15 Sci. Synth 839 (2005); Kihara et al., 53 Heterocycles 359 (2000); Couture et al., 7 J. Chem. Soc'y 789 (1999); Kihara et al., 48 Heterocycles 2473 (1998); Couture et al., 52 Tetrahedron 4433 (1996); Couture et al., 37 Tetrahedron Letters 3697 (1996); Natsugari et al., 38 J. Med. Chem. 3106 (1995); Moehrle et al., 321 Archiv der Pharm. 759 (1988); Gore et al., 3 J. Chem. Soc'y 481 (1999); Narasimhan et al., 3 J. Chem. Soc'y, Chem. Commons 191 (1987); Henry et al., 40 J. Org. Chem. 1760 (1975); Berti, 90 Gazzetta Chimica Italiana 559 (1960); Berti et al., 49 Annali di Chimica 2110, 1253 (Roma, Italia, 1959); WO 2012/000595; Couture et al., 52 Tetrahedron 4433 (1996); WO 2010/069504; WO 2010/069504; WO 2006/030032; WO 2005/095384; US 2005/0222159; WO 2013/064984; Mishra et al., 2013 Eur. J. Org. Chem. 693 (2013); Vachhani et al., 69 Tetrahedron 359 (2013); Xie et al., 45 Eur. J. Med. Chem. 210 (2010); Mukaiyama et al., 15 Bioorg. Y med. Chem. 868 (2007); JP 2005/089352; Wang et al., 9 Molecules 574 (2004); WO 2000/023487; US 2006/0287341; CN 103183675; Hares et al., 32 Egyptian J. Pharm. Sci 303 (1991); DE 2356005; DE 2133898; DE 2133998; DE 2011970; Patente de Estados Unidos N° 3.816.422; Staehle et al., 8 Justus Liebigs Annalen der Chem. 1275 (1973).

[0148] En algunas realizaciones, los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en este documento se preparan mediante las rutas sintéticas generales descritas a continuación en los Esquemas 1-9. Estos esquemas están destinados a ser ejemplares para un experto en la técnica y no son limitantes. Los métodos adicionales para la síntesis de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en la presente invención están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

[0149] En el Esquema 1 se proporciona un método para preparar compuestos de Fórmulas I-IV:

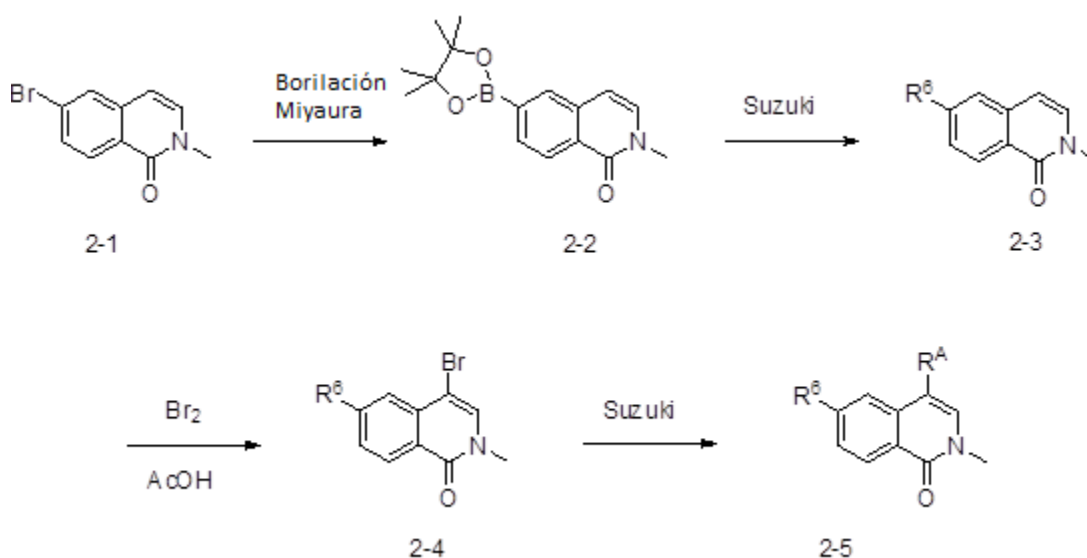
Esquema 1



[0150] De acuerdo con el Esquema 1, el compuesto 6-bromo-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona (1-1) se somete a una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio para proporcionar isoquinolinona (12). La brominación en condiciones ácidas proporciona el compuesto (1-3). Otra reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico o éster proporciona la isoquinolinona (14). Alternativamente, el acoplamiento cruzado catalizado por paladio del compuesto (1-3) con 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en las condiciones descritas por Miyaura (Ishiyama et al., 60 J. Org. Chem. 7508 (1995)) proporciona el éster de boro (1-5). Además, la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio del compuesto (1-5) con un compuesto haluro adecuado proporciona la isoquinolinona (16).

[0151] En el Esquema 2 se proporciona un método para preparar compuestos de Fórmulas I-IV:

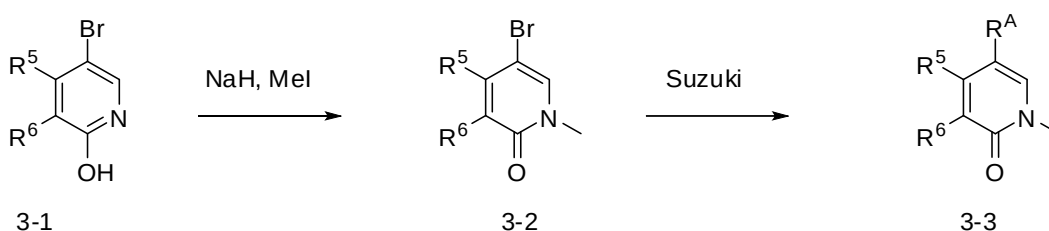
Esquema 2



[0152] Como se proporciona en el Esquema 2, el compuesto 6 bromo-2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona (2-1) se somete a una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio con 4,4,5,5-tetrametil- 2- (tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1,3,2-dioxaborolano para proporcionar éster de boro (2-2). La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio adicional del compuesto (2-2) con un haluro adecuado proporciona el compuesto (2-3). La brominación en condiciones ácidas proporciona el compuesto (2-4). Otra reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico o éster proporciona la isoquinolinona (2-5).

[0153] En el Esquema 3 se proporciona un método para preparar compuestos de Fórmulas I-IV:

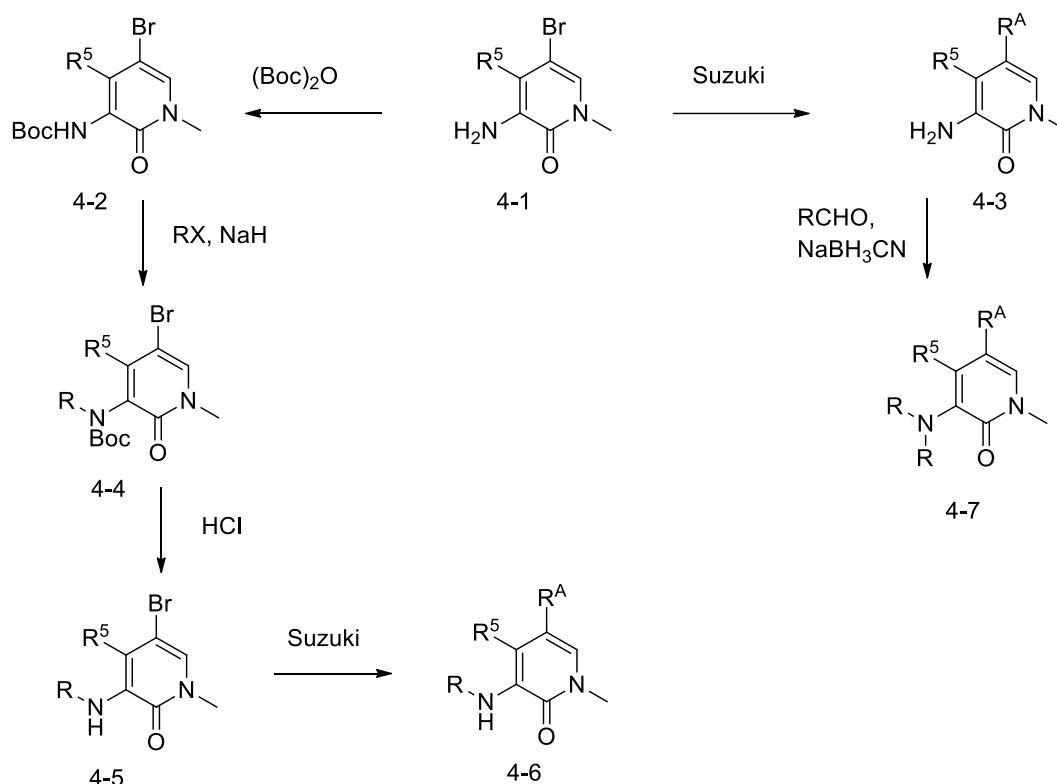
Esquema 3



[0154] De acuerdo con el método proporcionado en el Esquema 3, el compuesto 5-bromo-piridin-2-ol derivado (3-1) se somete a alquilación con yoduro de metilo en condiciones básicas para proporcionar la 5-bromo-1-metilpiridin-2 relacionada (1H) -ona derivado (3-2). Otra reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio del compuesto (3-2) con un haluro adecuado proporciona el compuesto (3-3).

[0155] También se proporciona un método para preparar compuestos de Fórmulas I-IV en el Esquema 4:

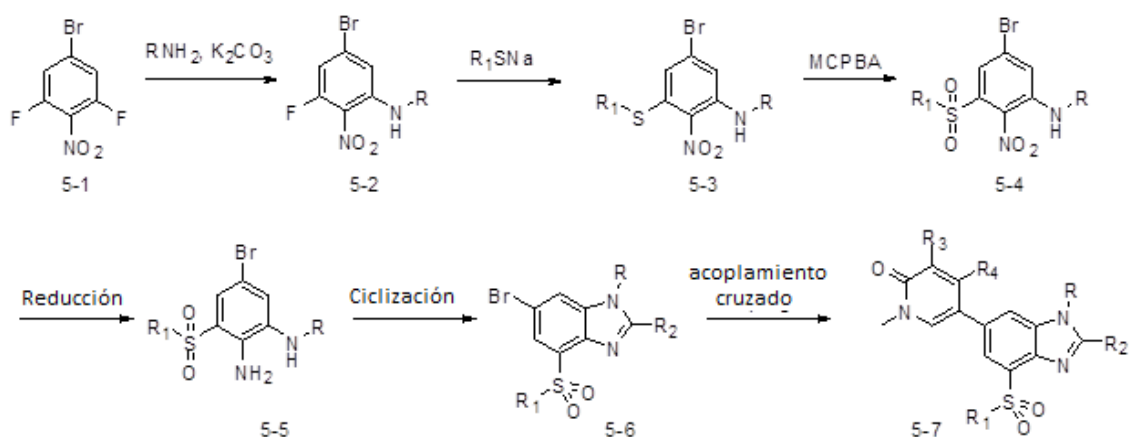
Esquema 4



[0156] De acuerdo con el método para preparar compuestos de Fórmulas I-IV según se proporciona en el Esquema 4, el compuesto 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona derivado (4-1) se usa como un material prima para varias rutas. En una ruta, el compuesto (4-1) se somete directamente a una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio para proporcionar piridona (4-3). El grupo amino del compuesto (4-3) se somete a una aminación reductora con un aldehído y un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio, para proporcionar el compuesto derivado de amino sustituido (4-7). Una segunda ruta que implica la alquilación selectiva del grupo amino del compuesto (4-1) comienza con la protección del grupo amino como el carbamato de BOC. La alquilación del carbamato en condiciones básicas seguidas de la eliminación del carbamato de BOC en condiciones ácidas proporciona el compuesto de amina secundaria (4-5). El tratamiento de (4-5) con un haluro adecuado bajo condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio proporciona el compuesto (4-6).

[0157] Además, en el Esquema 5 se proporciona un método para preparar compuestos de benzimidazol de Fórmula II:

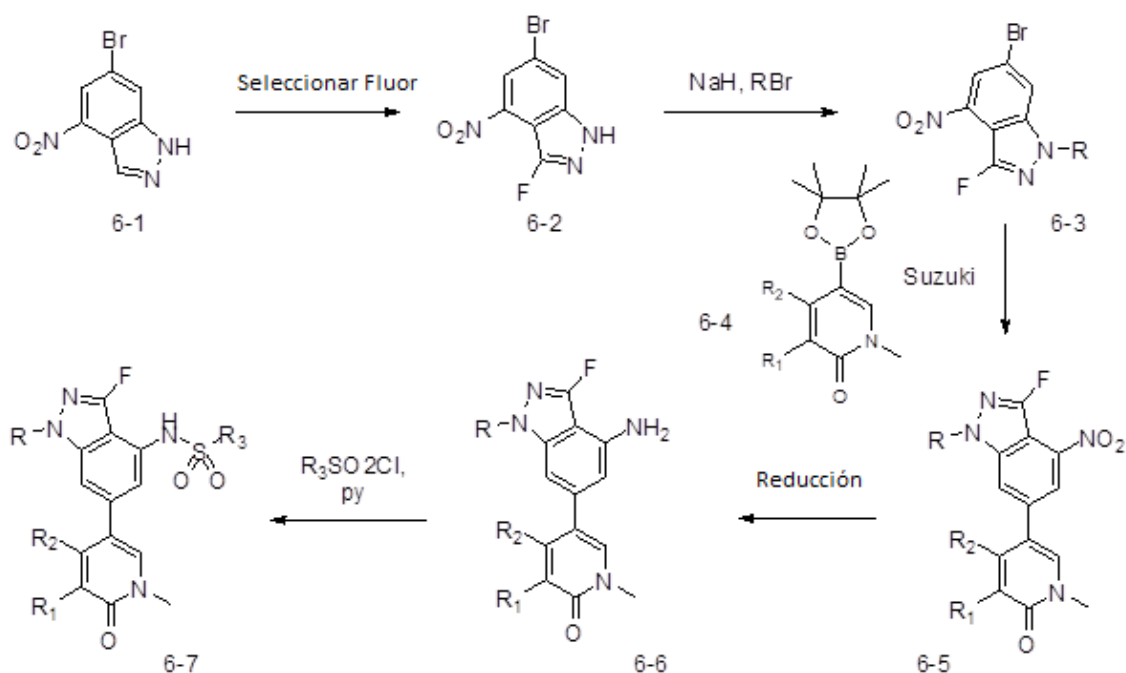
Esquema 5



[0158] En consecuencia, en el método para preparar compuestos de benzimidazol de Fórmula II según el Esquema 5, el compuesto 4-bromo 2,6-difluoro-1-nitrobenceno (5-1) se somete a desplazamiento nucleofílico con una amina sustituida en condiciones básicas para proporcionar un compuesto de 2 aminonitrobenceno (5-2). La sustitución adicional con un tiol proporciona el compuesto (5-3). La oxidación del azufre de (5-3) con MCPBA seguido de la reducción del grupo nitro proporciona el compuesto (5-5). La ciclocondensación de (5-5) con un derivado de carbonilo proporciona el compuesto de benzimidazol (5-6). El acoplamiento cruzado catalizado con paladio de derivados de bromobenzimidazol (5-6) con un ácido o éster borónico proporciona el producto deseado (5-7).

[0159] En el Esquema 6 se proporciona un método para preparar compuestos de indazol de Fórmula II:

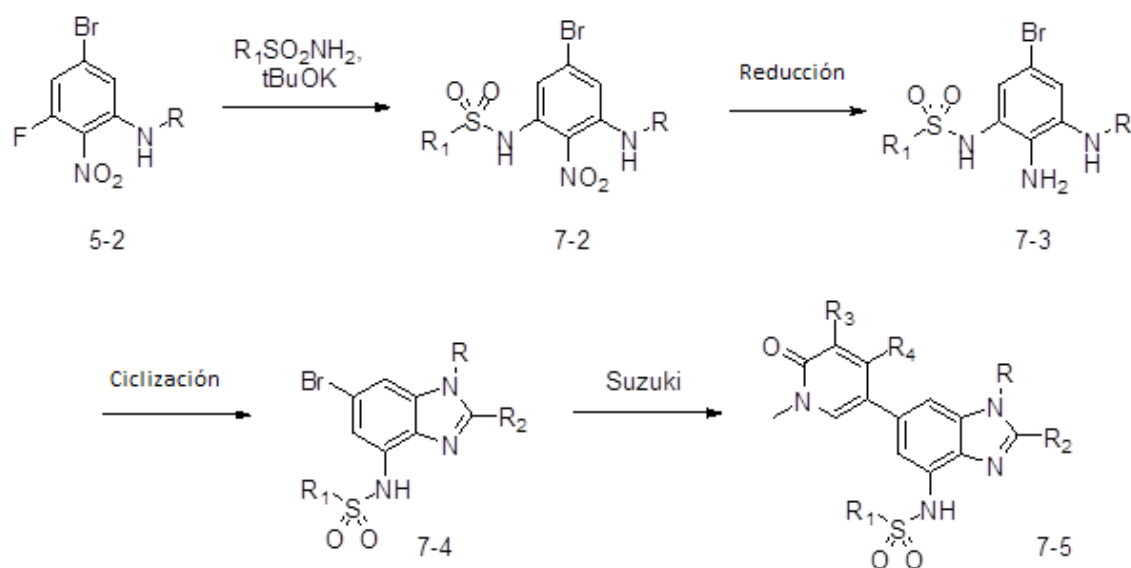
Esquema 6



[0160] Según el Esquema 6, el derivado de boromoindazol (6-1) se somete a fluoración para proporcionar el compuesto (6-2). La alquilación en nitrógeno proporciona el indazol sustituido (6-3). El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de (6-3) con un ácido o éster borónico proporciona el producto deseado (6-5). La reducción del grupo nitro proporciona anilina (6-6) que luego se hace reaccionar con cloruro de sulfonilo para proporcionar sulfonamida (6-7).

[0161] En el Esquema 7 se proporciona un método para preparar compuestos de benzimidazol de Fórmula II:

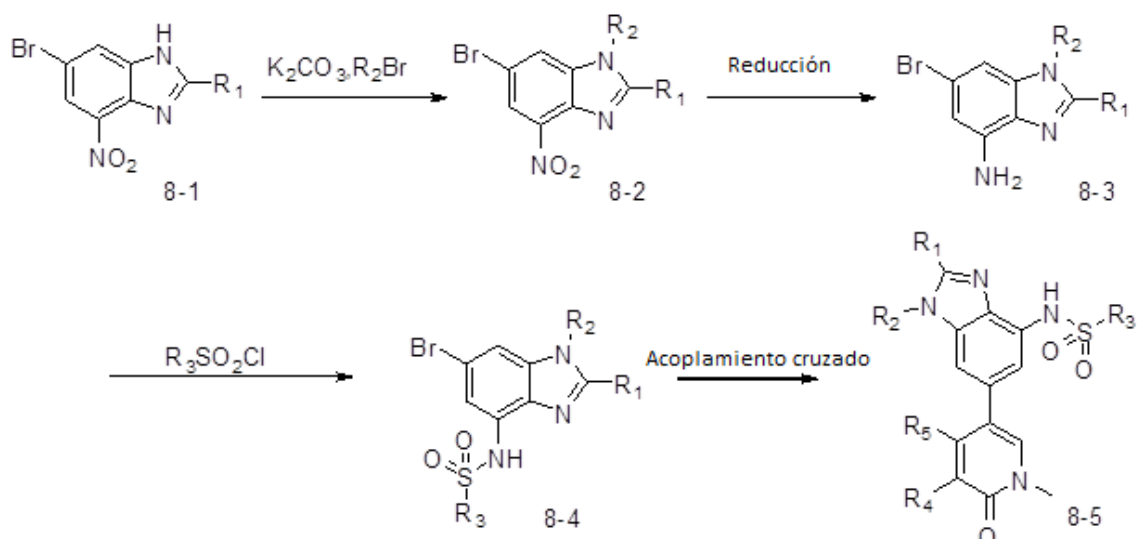
Esquema 7



[0162] Utilizando el método para preparar compuestos de benzimidazol de Fórmula II provistos en el Esquema 7, el compuesto de 2-aminonitrobenceno compuesto (5-2) se somete a desplazamiento nucleofílico con una sulfonamida sustituida en condiciones básicas para proporcionar el compuesto de nitrobenceno (7-2). La reducción del grupo nitro proporciona el compuesto (7-3). La ciclocondensación de (7-3) con un derivado de carbonilo proporciona el compuesto de benzimidazol (7-4). El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de derivados de bromobenzimidazol (7-4) con un ácido o éster borónico proporciona el producto deseado (7-5).

[0163] En el Esquema 8 se proporciona un método para preparar compuestos de benzimidazol de Fórmula II:

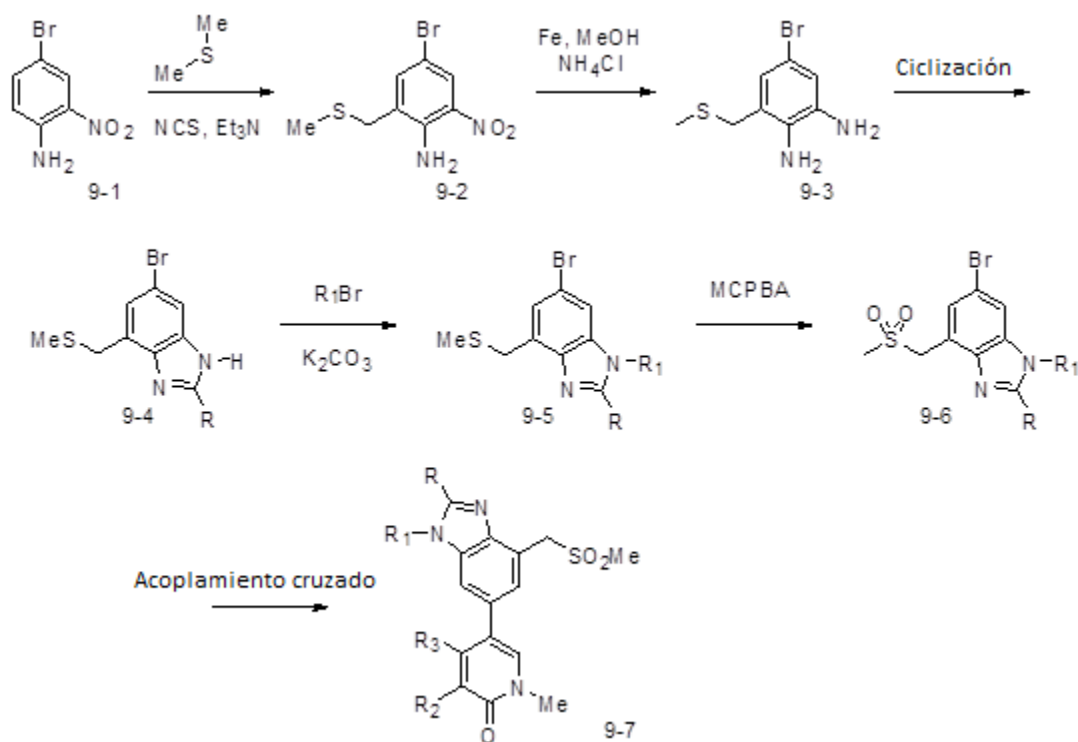
Esquema 8



[0164] De acuerdo con el Esquema 8, el compuesto de bromonitrobenzimidazol (8-1) se alquila en nitrógeno en condiciones básicas para proporcionar el compuesto nitro (8-2). La reducción del grupo nitro proporciona el compuesto (8-3). La reacción de (8-3) con un derivado de cloruro de sulfonilo en condiciones básicas proporciona el compuesto de benzimidazol (8-4). El acoplamiento cruzado catalizado por paladio del derivado de bromobenzimidazol (8-4) con un ácido o éster borónico proporciona el producto deseado (8-5).

[0165] En el Esquema 9 se proporciona un método alternativo para preparar compuestos de benzimidazol de Fórmula II:

Esquema 9



[0166] Como se describe en el Esquema 9, el compuesto 2-bromo-6-aminonitrobenceno (9-1) se alquila para proporcionar el derivado de tiometilo (9-2). La reducción del grupo nitro proporciona el compuesto (9-3). La ciclocondensación de (9-3) con un derivado de carbonilo proporciona el compuesto de benzimidazol (9-4). El compuesto (9-4) se alquila en nitrógeno en condiciones básicas para proporcionar sulfuro (9-5) que se oxida con MCPBA a sulfona (9-6). El acoplamiento cruzado catalizado con paladio del derivado de bromobenzimidazol (9-6) con un ácido o éster borónico proporciona el producto deseado (9 7).

[0167] En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse entre los diversos sustituyentes que de lo contrario se enseñan en este documento.

Composiciones Farmacéuticas

[0168] En ciertas realizaciones, un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en este documento se administra como un producto químico puro o una sal del mismo. En otras realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento se prepara en una composición farmacéutica en donde el compuesto derivado heterocíclico sustituido se combina con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable o farmacéuticamente adecuado (también denominado en este documento como un vehículo farmacéuticamente adecuado (o aceptable) , excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable), seleccionado sobre la base de una ruta de administración elegida y prácticas farmacéuticas estándar, como es conocido. *Ver, por ejemplo*, REMINGTON: SCI. & PRACTICE PHARM. (Gennaro, 21 Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA, 2005).

[0169] Por consiguiente, se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido, o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente (o vehículo) es aceptable o adecuado si el excipiente es compatible con los otros agentes activos o excipientes de la composición, no es perjudicial para el receptor (es decir, el paciente) de la composición, y se prepara bajo buenas prácticas de laboratorio como se requiere para la forma de dosificación particular.

[0170] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmulas Va Ve, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona una composición

farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4- (2-etil-5- (metilsulfonil) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o 4 (2 ciclopropil-5- (metilsulfonil) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0171] En ciertas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe en este documento es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,1%, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como contaminantes intermedios o subproductos que se crean, por ejemplo, en uno o más de los pasos de un método de síntesis.

[0172] Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, sobres, o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado fácilmente disuelto en el tracto digestivo. Se usan vehículos sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. *Ver, por ejemplo*, REMINGTON, 2005.

[0173] La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe en este documento puede diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, el paso de la enfermedad, el estado general de salud, la edad y otros factores que una persona experta en el arte médico usará para determinar la dosis.

[0174] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada a la enfermedad a tratar (o prevenir) según lo determinado por personas expertas en las artes médicas. Una dosis adecuada y una duración y frecuencia de administración adecuadas estarán determinadas por factores como la condición del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento adecuados proporcionan la (s) composición (es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (p. Ej., Un resultado clínico mejorado), como remisiones completas o parciales más frecuentes o más tiempo libre de enfermedad y/o la supervivencia general, o una disminución de la severidad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se pueden determinar utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.

[0175] Las dosis orales típicamente varían de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

Inhibición de Bromodominio

[0176] La cromatina es el complejo de ADN y proteína que compone los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, que actúa como bobinas alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por las modificaciones covalentes de las proteínas de la histona y por las proteínas de unión no-histonas. Se conocen varias clases de enzimas que modifican histonas en varios sitios.

[0177] La epigenética es el estudio de los cambios hereditarios en la expresión génica causados por mecanismos distintos de la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que juegan un papel en la regulación epigenética incluyen la metilación del ADN y las modificaciones de la cromatina/histona.

[0178] Los genomas de los organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Se requiere una gran compactación para empaquetar los 3 mil millones de nucleótidos del genoma humano en el núcleo de una célula, donde los cromosomas existen en un complejo de ácidos nucleicos y proteínas llamadas cromatina. Las histonas son los componentes principales de la proteína de la cromatina. Hay un total de seis clases de histonas (H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5) organizadas en dos clases: histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4) e histonas enlazadoras (H1 y H5). La unidad básica de la cromatina es un nucleosoma, que comprende aproximadamente 147 pares de bases de ADN envuelto alrededor de un núcleo octómero de histonas que incluye dos copias de cada una de las histonas del núcleo: H2A, H2B, H3 y H4. Estas unidades nucleosómicas son luego organizadas y condensadas por la agregación y plegado de nucleosomas para formar la estructura de cromatina altamente condensada. Es posible un rango de diferentes estados de condensación, y la rigidez de la estructura de la cromatina varía durante el ciclo celular, siendo más compacto durante el proceso de división celular.

[0179] Por consiguiente, la estructura de la cromatina desempeña un papel crítico en la regulación de la transcripción génica, que no puede ocurrir de manera eficiente en la cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones post traduccionales a las proteínas de la histona, en particular a las histonas H3 y H4, y más comúnmente dentro de las “colas de histonas” que se extienden más allá de la estructura nucleosómica del núcleo. Estas modificaciones post traduccionales incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ribosilación, sumoilación, ubiquitinación, citrulinación, desimitación y biotinilación. Además de las colas de histonas, los núcleos de las histonas H2A y H3 pueden modificarse. Dada la función de las histonas en la cromatina, las modificaciones de las histonas son integrales para diversos procesos biológicos, como la expresión génica, la replicación del ADN, la reparación del ADN y la condensación cromosómica.

Acetilación de Histonas y Bromodominios

[0180] La acetilación de histonas generalmente se asocia con la activación de la transcripción del gen, ya que se sabe que la modificación afloja la interacción del ADN y el octámero de las histonas al cambiar el estado electrostático. Además de este cambio físico, se sabe que las proteínas específicas se unen a los residuos de lisina acetilada

dentro de las histonas para funcionar de acuerdo con el código epigenético. Los bromodominios son pequeños dominios (~ 110 aminoácidos) distintos dentro de las proteínas que comúnmente, pero no exclusivamente, se unen a los residuos de lisina acetilada en el contexto de las histonas. Se sabe que aproximadamente cincuenta proteínas contienen bromodominios, y tienen un rango de funciones dentro de la célula.

[0181] La familia BET de proteínas que contienen bromodominio comprende cuatro proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilada que están situados en estrecha proximidad, lo que aumenta la especificidad de la interacción. Las proteínas que contienen bromodominios que reconocen lisinas acetiladas en las histonas (como las proteínas BET y las proteínas no BET) han estado implicadas en enfermedad proliferativa. Por ejemplo, los ratones knockout BRD4 homocigotos están comprometidos en su capacidad para mantener una masa celular interna y mueren poco después de la implantación del embrión, y los knockouts heterocigóticos BRD4 muestran defectos de crecimiento pre y postnatal asociados con tasas de proliferación reducidas. El BRD4 regula los genes expresados durante M/G1, incluidos los genes asociados al crecimiento, y permanece unido a la cromatina en todo el ciclo celular. Dey y col., 20 Mol. Biol. Celda 4899 (2009). El BRD4 también se asocia físicamente con el mediador y el P-TEFb (un heterodímero de la quinasa dependiente de ciclina 9 [CDK9], ciclina K, ciclina T o ciclina T2a o T2b) para facilitar la elongación transcripcional. Yang et al., 24 Oncogene 1653 (2005); Yang et al., 19 Mol. Celda 535 (2005). CDK9 está relacionado con la transcripción dependiente de Myc y es, por lo tanto, un blanco validado en la leucemia linfocítica crónica (CLL). Phelps y col., 113 Blood 2637 (2009); Rahl y col., 141 Cell 432 (2010).

[0182] Además, BRD4 se transloca a la proteína nuclear en testículos (proteína NUT) en pacientes con carcinoma de línea media letal, una forma agresiva de carcinoma escamoso humano. Francés y otros, 159 de la J. Pathol. 1987 (2001). El análisis *in vitro* con RNAi apoya un papel causal para BRD4 en una translocación cromosómica recurrente, t(15; 19)(q13; p13.1), que define un carcinoma letal de la línea media. French et al., 63 Cancer Res. 304 (2003). Además, se ha descubierto que la inhibición de bromodominios BRD4 da lugar a la detención/diferenciación del crecimiento de las líneas celulares BRD4-NUT *in vitro* e *in vivo*. Filippakopoulos et al., *Selective Inhibition of BET Bromodomains* (Inhibición selectiva de Bromodominios BET), 468 Nature 1067 (2010).

[0183] Las proteínas que contienen bromodominio (tales como proteínas BET) también se han implicado en enfermedades inflamatorias. Las proteínas BET (por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) regulan el ensamblaje de complejos de cromatina dependiente de acetilación de histonas que controlan la expresión génica inflamatoria. Hargreaves y col., 138 Cell 129 (2009); LeRoy et al., 30 Molec. Celda 51 (2008); Jang et al., 19 Molec. Celda 523 (2005); Yang et al., 19 Molec. Celda 535 (2005). Los genes inflamatorios clave (genes de respuesta secundaria) se regulan a la baja sobre la inhibición de bromodominio de la subfamilia BET, y los genes que no responden (genes de respuesta primaria) están preparados para la transcripción. La inhibición de

bromodominio BET protege contra el shock endotóxico inducido por LPS y la sepsis inducida por bacterias in vivo. Nicodeme et al., *Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic* (Supresión de la inflamación por una histona mímica sintética), 468 Nature 1119 (2010).

[0184] También se ha encontrado que las proteínas que contienen bromodominio (tales como proteínas BET) desempeñan un papel en la infección viral. Por ejemplo, el BRD4 está implicado en las fases primaria y persistente de la infección del virus del papiloma humano (VPH) de los epitelios basales, en donde la unión de BRD4 mantiene el genoma viral como un episoma extra cromosómico. En algunas cepas de VPH, la unión de BRD4 a la proteína activadora transcripcional del VPH, E2 (proteína temprana 2), atrapa el genoma viral a los cromosomas de células infectadas. La unión de BRD4-E2 es crucial tanto para transactivar E2 como para reprimir la transcripción de dos oncoproteínas de VPH (proteína temprana 6 [E6] y proteína temprana 7 [E7]). La interrupción de BRD4 o la interacción BRD4-E2 bloquea la activación génica dependiente de E2. El BRD4 también funciona para unir otras clases de genomas virales (por ejemplo, virus Herpes, virus Epstein-Barr) a la cromatina de las células infectadas. Kurg, en DNA REPLICATION CURRENT ADVANCES 613 (REPLICACIÓN DEL ADN-AVANCES ACTUALES 613) (Seligmann, ed., InTech, Rijeka, Croacia, 2011).

[0185] También se ha encontrado que las proteínas que contienen bromodominio se unen a los residuos de lisina acetilada en proteínas distintas de las histonas. Por ejemplo, el bromodominio del coactivador transcripcional de proteína de unión CREB (CBP) permite el reconocimiento de p53 con Lys382 acetilado. La interacción entre bromodomain y acetyl-p53 sigue al daño del ADN y promueve la activación transcripcional inducida por p53 del inhibidor de CDK p21 y el bloqueo del ciclo celular.

[0186] Otra proteína que contiene bromodomain novedosa es BAZ2B, cuya función biológica, se cree que funciona de manera similar a ACF1, el ortólogo BAZ2B de *Drosophila*. Los complejos de ACF juegan roles en el establecimiento de espaciados regulares de nucleosomas durante el ensamblaje de cromatina e influyen en los diferentes resultados de remodelación en los locus diana.

[0187] Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende poner en contacto una proteína que contiene bromodominio con un compuesto de Fórmula I.

[0188] Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de Fórmula I.

[0189] Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende poner en contacto una proteína que contiene bromodominio con un compuesto de Fórmula II.

[0190] Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de Fórmula II.

[0191] Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende poner en contacto una proteína que contiene bromodominio con un compuesto de Fórmula III.

[0192] Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de Fórmula III.

[0193] Una realización proporciona un método para regular la transcripción génica en una célula que comprende poner en contacto una proteína que contiene bromodominio con un compuesto de Fórmula IV.

[0194] Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de Fórmula IV.

[0195] Una realización proporciona un método para regular la transcripción génica en una célula que comprende poner en contacto una proteína que contiene bromodominio con un compuesto de Fórmula Va-Fórmula Ve.

[0196] Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de Fórmula Va-Fórmula Ve.

[0197] Una realización proporciona un método para regular la transcripción génica en una célula que comprende poner en contacto una proteína que contiene bromodominio con un compuesto de Fórmula VI.

[0198] Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de Fórmula VI.

[0199] Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende poner en contacto una proteína que contiene bromodominio con 4 (2 etil-5- (metilsulfonil) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona o 4 (2 ciclopropil-5- (metilsulfonil) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona.

[0200] Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende poner en contacto bromodominio con 4 (2-etil-5- (metilsulfonil) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona o 4- (2-ciclopropil-5- (metilsulfonil) benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H) -ona.

Métodos de tratamiento

[0201] Los compuestos y composiciones descritos en este documento son generalmente útiles para la inhibición de la actividad de una o más proteínas implicadas en la regulación epigenética. Por lo tanto, al menos una realización proporciona un método para modular la regulación epigenética mediada por una o más proteínas que contienen motivos de reconocimiento de acetil-lisina, también conocidos como bromodominios (por ejemplo, proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT, BET, tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1), poniendo en contacto el bromodominio con un compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento. Otra realización proporciona un método para modular la regulación epigenética mediante la administración de un compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en la presente memoria, o la administración de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto derivado heterocíclico sustituido.

[0202] En algunas realizaciones, los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en este documento son capaces de inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1) o un mutante de los mismos, en una muestra biológica, de una manera útil para una variedad de propósitos como es conocido por un experto en la técnica. Ejemplos de dichos propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

[0203] Algunas realizaciones proporcionan un método para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1) o un mutante de los mismos, en un paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en este documento, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto.

[0204] Algunas realizaciones proporcionan un método para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1), o mutantes de los mismos, en una muestra biológica, que comprende el paso de poner en contacto la muestra biológica con un compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento. En algunas realizaciones, la proteína que contiene bromodominio es una proteína BET. En algunas realizaciones, la proteína BET es BRD4.

[0205] Algunas realizaciones proporcionan un método para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1), o un mutante de los mismos, en un paciente que necesita tratamiento, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto derivado heterocíclico sustituido (o composición farmacéutica que comprende el compuesto)

descrito en este documento. En algunas realizaciones, la proteína que contiene bromodominio es una proteína BET. En algunas realizaciones, la proteína BET es BRD4.

[0206] Las enfermedades y condiciones tratables de acuerdo con los métodos de estas realizaciones incluyen cáncer, enfermedad neoplásica u otros trastornos proliferativos, o infecciones virales. Por lo tanto, un aspecto es un método para tratar un paciente que tiene cáncer, una enfermedad neoplásica u otro trastorno proliferativo; el método comprende la administración de un compuesto derivado heterocíclico sustituido tal como se describe aquí para el paciente. En una realización, un paciente humano se trata con una composición farmacéutica que comprende un compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en la presente, en donde el compuesto está presente en una cantidad suficiente para inhibir de manera medible la actividad de la proteína que contiene bromodominio (como BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT actividad) en el paciente. La cantidad puede ser referida como una cantidad efectiva.

[0207] Las realizaciones proporcionan además un método para tratar un paciente, tal como un ser humano, que padece cáncer, una enfermedad neoplásica u otro trastorno proliferativo. El método comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en la presente memoria, que funciona inhibiendo un bromodominio y, en general, modulando la expresión génica, para modular diversos efectos celulares, en inducir o reprimir la expresión génica, detener la proliferación celular, inducir la diferenciación celular o inducir la apoptosis.

[0208] Las realizaciones proporcionan además un método terapéutico para modular la metilación de proteínas, la expresión génica, la proliferación celular, la diferenciación celular o la apoptosis in vivo en condiciones, enfermedades, trastornos, infecciones o enfermedades descritas en este documento, en particular cáncer, enfermedad inflamatoria o viral, que comprende administrar a un paciente que necesite dicha terapia una cantidad farmacológicamente activa o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en la presente, que se puede administrar en una composición farmacéutica.

[0209] Las realizaciones proporcionan además un método para regular la actividad promotora endógena o heteróloga poniendo en contacto una célula con un compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento. Las realizaciones proporcionan además un método para regular la actividad promotora endógena o heteróloga poniendo en contacto cromatina con un compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento. Las realizaciones proporcionan además un método para regular la actividad promotora endógena o heteróloga poniendo en contacto un episoma viral con un compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento.

[0210] Las realizaciones se relacionan además con un método para tratar o mejorar el cáncer, enfermedad neoplásica u otro trastorno proliferativo mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto

derivado heterocíclico sustituido descrito aquí, a un mamífero, en particular a humano, necesitado de tal tratamiento. En algunos aspectos, la enfermedad a tratar por los métodos de las presentes realizaciones es el cáncer.

[0211] En ciertas realizaciones, el cáncer es carcinoma de la línea media NUT, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, melanoma o glioblastoma.

[0212] Una realización proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0213] Una realización proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0214] Una realización proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0215] Una realización proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0216] Una realización proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado entre la Fórmula Va y la Fórmula Ve, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0217] Una realización proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0218] Una realización proporciona un método para tratar un paciente con cáncer que lo necesite, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de 4-(2-etil-5-(metilsulfonil) benzofurano -7-il) -2-metilisoquinolin-1 (2H)-ona o 4-(2-ciclopropil-5-(metilsulfonil) benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1 (2H)-ona.

[0219] Otras realizaciones y usos serán evidentes para un experto en la materia a la luz de las presentes descripciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente como ilustrativos de diversas realizaciones y no se interpretarán como limitantes de la invención de ninguna manera.

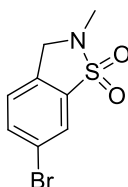
EJEMPLOS

I. Síntesis Química

[0220] A menos que se indique lo contrario, se utilizaron reactivos y solventes según se recibieron de proveedores comerciales. Los solventes anhidros y los utensilios de vidrio secados al horno se utilizaron para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/u oxígeno. Los rendimientos no fueron optimizados. Los tiempos de reacción son aproximados y no fueron optimizados. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron en gel de sílice a menos que se indique lo contrario. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) son reportados en Hertz. Para los espectros ^1H NMR (Resonancia Magnética Nuclear), se usó el pico del solvente como pico de referencia.

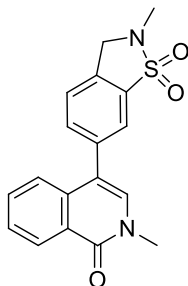
Ejemplo 1: 2-metil-4-(2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)isoquinolin-1-ona

Paso 1: 6-bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido



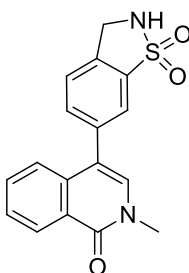
[0221] A una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido (100 mg, 0.4 mmol) en DMF – dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente (AT) se añadió NaH (18 mg, 0.45 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se añadió gota a gota yoduro de metilo (30 μl , 0.5 mmol). La reacción se agitó durante la noche. Los contenidos se vertieron sobre una solución de cloruro de amonio saturado pre-enfriado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% -100% EtOAc/Hexano) para proporcionar el compuesto del título (89 mg, 84%). LCMS (Cromatografía Líquida Acoplada a Espectrometría de Masas): 261.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 2: 2-metil-4-(2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)isoquinolin-1-ona



[0222] Una mezcla de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona (25 mg, 0.09 mmol), 6-bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido (23 mg, 0.09 mmol), K₃PO₄ (45 mg, 0.22 mmol) y Pd (dppf) Cl₂ (7 mg, 0.01 mmol) en dioxano 1 ml) y se desgasificó H₂O (0.1 ml) con N₂ durante 10 min y luego se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal para dar el compuesto del título (22 mg, 73%). RMN de ¹H (DMSO (dimetilsulfóxido) -d₆, 400 MHz): δ 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (dd, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 1,3 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2 H), 3.58 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). LCMS: 341.0 [M + H]⁺.

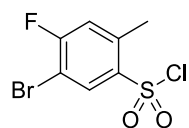
Ejemplo 2: 4- (1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-6-il) -2-metilisoquinolin-1-ona



[0223] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1, sustituyendo el 6-bromo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido por 6-bromo-2-metil-3H-1, 2-benzotiazol 1,1-dióxido en el paso 2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.35 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.72 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 2 H), 3.58 (s, 3H) LCMS: 327.05 [M + H]⁺.

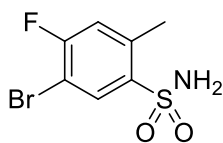
Ejemplo 3: 5- (5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il) -1,3-dimetilpiridin-2-ona

Paso 1: cloruro de 5-bromo-4-fluoro-2-metilbencenosulfonilo



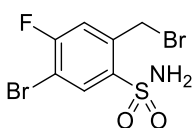
[0224] Se añadió 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno (5 g, 26.45 mmol) gota a gota a ClSO₃H (15.5 g, 133.62 mmol) a 0 ° C durante 15 min. La mezcla se agitó a 0 ° C durante 45 min. La mezcla se vertió en agua helada (30 ml) a 0°C y se extrajo con EA – etil acetato (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (6.2 g, 81%) como un sólido gris que se usó en la siguiente paso sin más purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H).

Paso 2: 5-bromo-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida



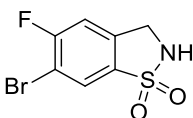
[0225] A una solución saturada de NH_3 en THF - tetrahidrofurano (60 ml) se añadió una solución del compuesto del título de el paso 1 (6.2 g, 21.56 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a 0°C . La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua con hielo (60 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (5.5 g, 95%) como un sólido blanquecino que se usó directamente sin más purificación. RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3 H).

Paso 3: 5-bromo-2- (bromometil) -4-fluorobenzenosulfonamida



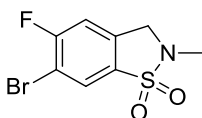
[0226] Se agitó una mezcla del compuesto del título de el paso 2 (11 g, 41.03 mmol), BPO (1.36 g, 5.59 mmol) y NBS – N-Bromosuccinimida (14.6 g, 82.06 mmol) en CCl_4 (200 ml) a 80°C 12 horas debajo de N_2 . La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 5: 1) para dar el compuesto del título (3.1 g, 22%) como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (CDCl_3 – Cloroformo-d, 400 MHz): δ 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H).

Paso 4: 6-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido



[0227] Se agitó una mezcla del compuesto del título de el paso 3 (3.1 g, 8.93 mmol) y NaHCO_3 (2.25 g, 26.80 mmol) en CH_3CN (300 ml) a 80°C durante 12 h. Se añadió H_2O (100 ml) y la mezcla se extrajo con EA (50 ml x 2). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 5:1) para dar el compuesto del título (1.8 g, 76%) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H).

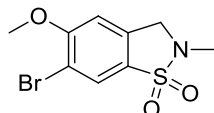
Paso 5: 6-bromo-5-fluoro-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido



[0228] A una mezcla del compuesto del título de el paso 4 (300 mg, 1.13 mmol) y MeI (240 mg, 1.69 mmol) en CH_3CN (3 ml) se le añadió K_2CO_3 (311 mg, 2.25 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se

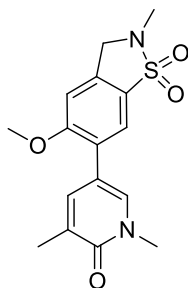
extrajo con EA (10 ml x 2). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título (300 mg, 96%) como un sólido que se usó directamente sin más purificación. LCMS: 279.9 [M + H]⁺.

Paso 6: 6-bromo-5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido



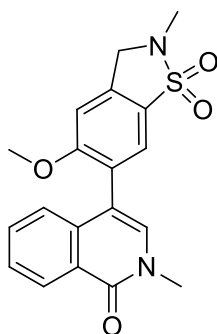
[0229] Se agitó una mezcla del compuesto del título de el paso 5 (300 mg, 1.07 mmol) y CH₃ONa (168 mg, 3.12 mmol) en MeOH (6 ml) a 60°C durante 8 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 2: 1) para dar el compuesto del título (140 mg, 46%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.97 (s, 1 H), 6.82 (s, 1H), 4.27 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H). LCMS: 291.9 [M + H]⁺.

Paso 7: 5- (5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il) -1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0230] Una mezcla del compuesto del título de el paso 6 (40 mg, 0.137 mmol), 1,3-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) piridin-2-ona (41 mg, 0.164 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (10 mg, 0.014 mmol) y K₃PO₄ (73 mg, 0.343 mmol) en dioxano / H₂O (4/0.4 ml) se agitó a 80 ° C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 2: 1) para dar un sólido amarillo que se purificó adicionalmente por HPLC prep. Para proporcionar el compuesto del título (20.2 mg, 44%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.64 (s, 1 H), 7.40-7.38 (m, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H). LCMS: 335.1 [M + H]⁺.

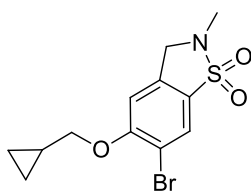
Ejemplo 4: 4- (5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il) -2-metilisquinolina 1-ona



[0231] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 3 sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-uno para 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona en el paso 7. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.52-8.50 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.56-7.51 (m, 2 H), 7.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H). LCMS: 371.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

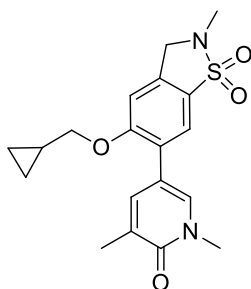
Ejemplo 5: 5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

Paso 1: 6-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido



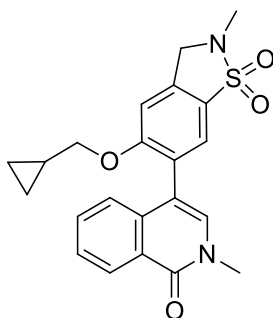
[0232] A una solución de ciclopropilmetanol (159 mg, 2.21 mmol) en THF (4 ml) se le añadió NaH (66 mg, 1.66 mmol, 60% en aceite mineral) bajo N_2 a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se añadió una solución del compuesto del título del Ejemplo 3, paso 5 (300 mg, 1.07 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 4: 1) para dar el compuesto del título (160 mg, 45%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.97 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 3.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.93, 3 H), 1.37 1.32 (m, 1 H), 0.72-0.68 (m, 2 H), 0.45-0.08 (m, 2 H). LCMS: 332.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 2: 5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0233] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, paso 2, sustituyendo 6 bromo-5- (ciclopropilmetoxi) -2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido -2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido y 1,3-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina -2-ona para 2-metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.88 (s, 1 H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.34 (s, 2 H), 3.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.36 (m, 2H). LCMS: 375.1 [M + H] $^+$.

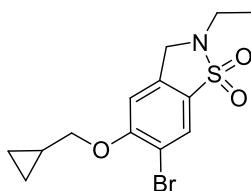
Ejemplo 6: 4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il] -2-metilisoquinolin-1-ona



[0234] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1, paso 2, sustituyendo 1,1-dióxido de 6-bromo-5- (ciclopropilmetoxi) -2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 6- bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2 H), 3.95 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.35 (m, 1H), 0.26 (m, 1H), 0.06 (m, 2H). LCMS: 411.1 [M + H] $^+$.

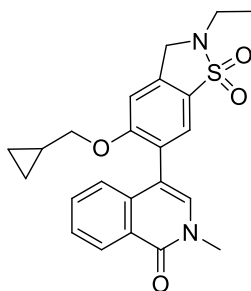
Ejemplo 7: 4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il] -2-metilisoquinolin-1-ona

Paso 1: 6-bromo-5- (ciclopropilmetoxi) -2-etil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido



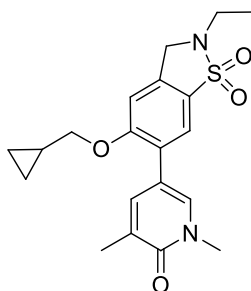
[0235] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 5, paso 1, sustituyendo el yoduro de metilo por yoduro de metilo en la síntesis del Ejemplo 5, paso 5, precursor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.96 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.96 (s, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 3.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.39-1.31 (m, 4 H), 0.71-0.69 (m, 2 H), 0.44-0.07 (m, 2 H).

Paso 2: 4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il] -2-metilisoquinolin-1-ona



[0236] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 4 sustituyendo el 6-bromo-5- (ciclopropilmetoxi) -2-etil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido por 6 bromo-5-metoxi -2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.57-7.49 (m, 2 H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 3.87-3.81 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.98-0.95 (m, 1 H), 0.44-0.35 (m, 2 H), 0.90-0.70 (m, 2H) . LCMS: 425.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

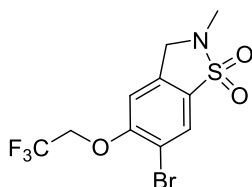
Ejemplo 8: 5- [5- (ciclopropilmetoxi) -2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol 6 il] 1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0237] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 3 sustituyendo el 1,1-dióxido de 6-bromo-5- (ciclopropilmetoxi) -2-etil-3H-1,2-benzotiazol por 6-bromo-5- metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido en el paso 7. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.66 (s, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 6.82 s, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 3.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.22 s, 3 H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.28-1.25 (m, 1 H), 0.70-0.65 (m, 2 H), 0.37-0.34 (m, 2 H). LCMS: 389.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

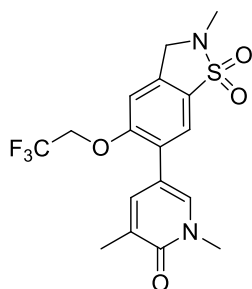
Ejemplo 9: 1,3-dimetil-5- [2-metil-1,1-dioxo-5- (2,2,2-trifluoroetoxi) -3H-1,2-benzotiazol-6-il] piridin-2-ona

Paso 1: 6-bromo-2-metil-5- (2,2,2-trifluoroetoxi) -3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido



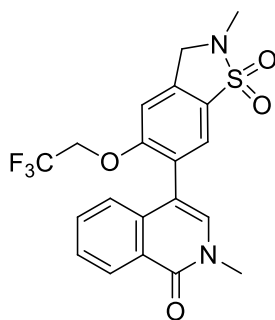
[0238] A una solución de 1,1-dióxido de 6-bromo-5-fluoro-2-metil-3H-1,2-benzotiazol (290 mg, 1.04 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (320 mg, 3.2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (717 mg, 5.2 mmol). La mezcla se agitó a 60 ° C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.03 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.51-4.45 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H). LCMS: 361.8 (M + 1) $^+$.

Paso 2: 1,3-dimetil-5- [2-metil-1,1-dioxo-5- (2,2,2-trifluoroetoxi) -3H-1,2-benzotiazol-6-il] piridin-2-ona



[0239] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 3 sustituyendo el 1,1-dióxido de 6-bromo-2-metil-5- (2,2,2-trifluoroetoxi) -3H-1,2-benzotiazol por 6-bromo-5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido en el paso 7. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.44 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.34 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.35 (s, 2 H) , 3.62 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H). LCMS: 403.1 [M + H] $^+$.

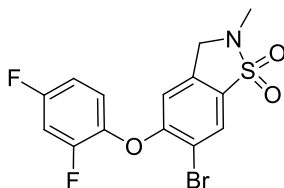
Ejemplo 10: 2-metil-4- [2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il] isoquinolin-1-ona



[0240] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 4 sustituyendo el 1,1-dióxido de 6-bromo-2-metil-5- (2,2,2-trifluoroetoxi) -3H-1,2-benzotiazol por 6-bromo-5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.53-8.51 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.58-7.52 (m, 2 H), 7.11-7.07 (m, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.34 (q, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H). LCMS: 439.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

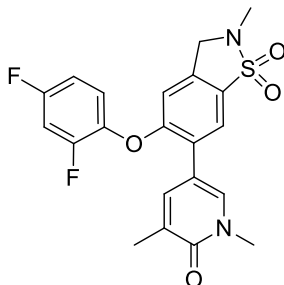
Ejemplo 11: 5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il] -1,3-dimetilpiridin-2-ona

Paso 1: 6-bromo-5- (2,4-difluorofenoxi) -2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido



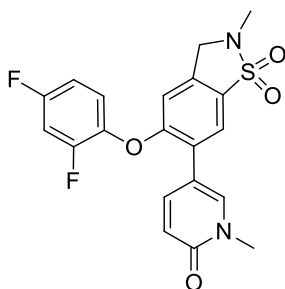
[0241] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 9, paso 1, sustituyendo 2,2,2-trifluoroetanol por 2,4-difluorofenol. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.07 (s, 1 H), 7.20-7.14 (m, 1 H), 7.06-6.94 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 2.92 (s, 3 H). LCMS: 391.8 $(\text{M} + 1)^+$.

Paso 2: 5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il] -1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0242] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 3 mediante la sustitución de 1,1-dióxido de 6-bromo-5- (2,4-difluorofenoxi) -2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 6 bromo -5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol 1,1-dióxido en el paso 7. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.76 (s, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 7.11-6.95 (m, 3 H), 6.95 (s, 1H), 4.24 (s, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H). LCMS: 433.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

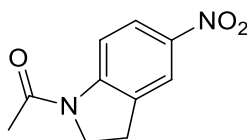
Ejemplo 12: 5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il] -1-metilpiridin-2-ona



[0243] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 11 sustituyendo 1-metil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2- uno para 1,3-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona en el paso 2. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.77 (s, 1 H), 7.64 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.12-7.10 (m, 1 H), 7.08-7.05 (m, 1 H), 7.03-6.96 (m, 1 H), 6.66-6.64 (m, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H). LCMS: 419.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

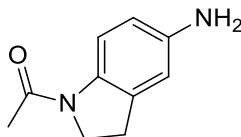
Ejemplo 13: 4- [5- (ciclopropilmetoxi) -1-metilsulfonyl-2,3-dihidroindol-6-il] -2-metilisoquinolin-1-ona

Paso 1: 1- (5-nitro-2,3-dihidroindol-1-il) etanona



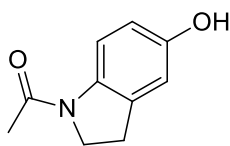
[0244] A una solución de 1- (2,3-dihidroindol-1-il) etanona (20 g, 124.07 mmol) en TFA – ácido trifluoroacético (400 ml) se añadió una solución de KNO_3 (12.54 g, 124.07 mmol, 1.00 Eq) en TFA (50 ml) gota a gota a 5-10 ° C durante 1 hora. La mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua (500 ml) y se filtró. El residuo se lavó con EtOH (100 ml) para proporcionar el compuesto del título (18 g, rendimiento del 70%) como un sólido amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 4.20 (t, 2 H), 3.30 (t, 2 H), 2.29 (s, 3 H).

Paso 2: 1- (5-amino-2,3-dihidroindol-1-il) etanona



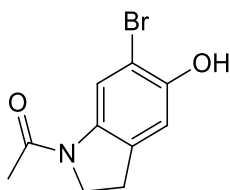
[0245] A una solución del compuesto del título de el paso 1 (18 g, 87.29 mmol) en iPrOH (300 ml) se añadió Pd/C (1.50 g, 87.29 mmol). La suspensión se desgasificó llevando a cabo tres ciclos de vacío seguidos de llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 horas a 25 ° C. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (15 g, rendimiento del 97%) como un sólido amarillo que se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.52-6.56 (m, 2 H), 4.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.12 (t, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.0-3.5 (br s, 2 H), 2.20 (s, 3 H).

Paso 3: 1- (5-hidroxi-2,3-dihidroindol-1-il) etanona



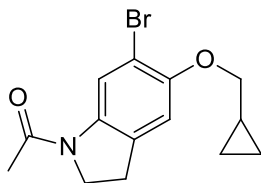
[0246] A una solución del compuesto del título del paso 2 (13.5 g, 76,70 mmol) en H₂SO₄ (100 ml) se añadió lentamente una solución de NaNO₂ (6.35 g, 92.02 mmol) en agua (30 ml) a 5 10 ° DO. Una vez completada la adición, los contenidos de la reacción se agitaron a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, la mezcla se vertió sobre una solución de Cu₂O (38.39 g, 268.46 mmol) en H₂SO₄ al 30% (100 ml) calentada hasta 100 °C. Se agitó durante 1 hora a esa temperatura. La mezcla se enfrió a 25°C y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5.3 g de producto bruto en forma de un sólido de color marrón. La trituration con acetona (100 ml) proporcionó el compuesto del título puro (3.00 g, rendimiento del 22%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.11 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.50-6.52 (m, 1 H), 4.02 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.05 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.09 (s, 3 H). LCMS: 178.0 [M + H]⁺.

Paso 4: 1- (6-bromo-5-hidroxi-2,3-dihidroindol-1-il) etanona



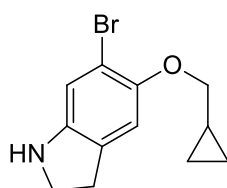
[0247] A una solución del compuesto del título del paso 3 (3.0 g, 16.95 mmol) en AcOH (25 ml) se añadió lentamente una solución de NBS (3.01g, 16.95 mmol) en AcOH (25 ml) a 10°C 20 ° C La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Luego se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 10: 1~1: 1) para proporcionar el compuesto del título (1.10 g, rendimiento del 25%) como un sólido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.90 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.05 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.04 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H). LCMS: 256.0, 258.0 [M + H]⁺.

Paso 5: 1- [6-bromo-5- (ciclopropilmetoxi) -2,3-dihidroindol-1-il] etanona



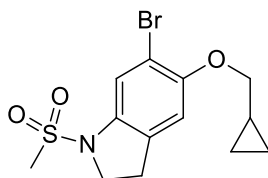
[0248] A una solución del compuesto del título del paso 4 (1.0 g, 4.0 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadió K₂CO₃ (830 mg, 6.0 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió bromometilciclopropano (630 mg, 4.8 mmol) y la reacción se agitó a 70°C durante 6.5 horas. La mezcla se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 10: 1~3: 1) para proporcionar el compuesto del título (900 mg, rendimiento del 75%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.41 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.06 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.26-1.31 (m, 1 H), 0.61-0.66 (m, 2 H), 0.4 (s, 2 H). LCMS: 310.0; 312.0 [M + H]⁺.

Paso 6: 6-bromo-5- (ciclopropilmetoxi) -2,3-dihidro-1H-indol



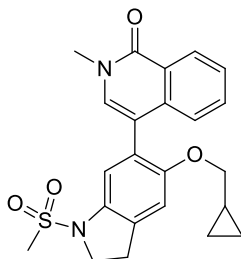
[0249] Se agitó una solución del compuesto del título del paso 5 (700 mg, 2.26 mmol) en HCl 5 N (70 ml) y MeOH (100 ml) a 70°C. El material de partida se consumió después de 4 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8-9 mediante la adición de NaHCO₃. Luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EA = 10: 1~1: 1) para proporcionar el compuesto del título (320 mg, rendimiento del 53%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.83 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.72 (m, 2 H), 3.10 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.27 (m, 1 H), 0.64 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 0.39 (d, J = 4.0 Hz, 2 H). LCMS: 268.0; 270.0 [M + H]⁺.

Paso 7: 6-bromo-5- (ciclopropilmetoxi) -1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol*



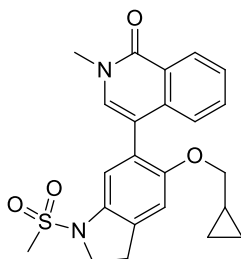
[0250] A una solución del compuesto del título del paso 6 (120 mg, 447.5 μmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (590 mg, 5.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA. Luego se vertió sobre HCl 1N (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 77%) como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.00 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.83 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 1.29-1.32 (m, 1 H), 0.64-0.66 (m, 2H), 0.38-0.39 (m, 2 H).

Paso 8: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-metilsulfonyl-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



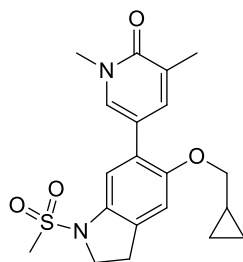
[0251] Una mezcla del compuesto del título del paso 7 (50 mg, 144 μmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolinol-1-ona (33 mg, 159 μmol), Pd (dppf) Cl_2 (5 mg, 7 μmol), K_3PO_4 (92 mg, 433 μmol) en dioxano (5 ml) y H_2O (0.5 ml) se desgasificó realizando tres ciclos de vacío y llenado de N_2 . La mezcla se agitó durante 3 horas a 70 ° C. Luego se enfrió a TA, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EA = 3: 1~1: 1) seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (13 mg, rendimiento 21%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.52 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.49-7.59 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.24-7.68 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 4.01-4.10 (m, 2 H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.68 (s, 3 H), 3.13-3.25 (m, 2 H) 2.90 (s, 3 H), 0.91-0.97 (m, 1 H), 0.37 (s ancho, 2 H), 0.04 (s ancho, 2 H). LCMS: 425.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 14: 4- [5- (ciclopropilmetoxi) -1-etilsulfonyl-2,3-dihidroindol-6-il] -2-metilisoquinolin-1-ona



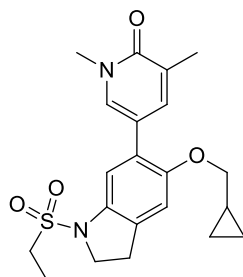
[0252] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 13 sustituyendo el cloruro de metanosulfonylo por el cloruro de etanosulfonylo en el paso 7. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.50 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.25 (m, 1H), 7.06 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 4.07-4.12 (m, 2 H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.68 (s, 3 H), 3.21 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.06-3.12 (q, J = 8 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 8 Hz, 3 H), 0.92 (m, 1 H), 0.35 (m, 2 H), 0.02 (m, 2 H). LCMS: 439.1 $(\text{M} + 1)^+$.

Ejemplo 15: 5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-metilsulfonyl-2,3-dihidroindol-6-il] -1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0253] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 13 sustituyendo la 1,3-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin- 2-ona para 2 metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona en el paso 8. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.56 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.00 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.78 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.15 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.86 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.16 -1.24 (m, 1 H), 0.60-0.62 (m, 2 H), 0.25-0.30 (m, 2 H). LCMS: 389.0 ($M + 1$) $^+$.

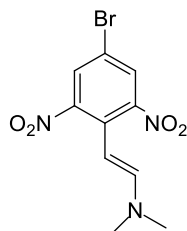
Ejemplo 16: 5- [5- (ciclopropilmetoxi) -1-etilsulfonyl-2,3-dihidroindol-6-il] -1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0254] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 14 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona para 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.54 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 4.07 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.77 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.15 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.04-3.10 (q, J = 8 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.39 (t, J = 8 Hz, 3 H), 1.14-1.20 (m, 1 H), 0.58-0.63 (m, 2 H), 0.28-0.31 (m, 2 H). LCMS: 403.0 [$M + H$] $^+$.

Ejemplo 17: N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)indol-4-il] metanosulfonamida

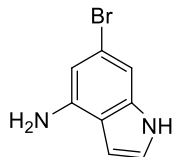
Paso 1: (E) -2- (4-bromo-2,6-dinitrofenil) -N, N-dimetilettenamina



[0255] Se calentó a 110°C durante 2 horas una mezcla de 5-bromo-2-metil-1,3-dinitrobenceno (5 g, 19.15 mmol) y el reactivo de Bredereck (10.01 g, 57.45 mmol). La

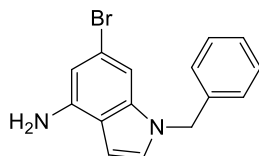
mezcla se enfrió a TA y se concentró para dar el compuesto del título crudo (2 g) que se usó directamente en el siguiente paso. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.34 (s, 2 H), 6.50-6.47 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 5.32 ~ 5.29 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 2.88 (s, 6 H). LCMS: 316.0; 318.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 2: 6-bromo-1H-indol-4-amina



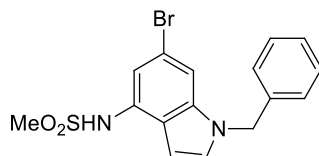
[0256] El compuesto del título del paso 1 (3 g, 9.49 mmol) se trató con TiCl_3 (7.32 g, 47.45 mmol) en una solución de HCl (61.20 g, 167.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ° C durante 16 h. Luego se vertió sobre NaOH acuoso 2 N (150 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE a PE/EA = 5/1) para dar el compuesto del título (2 g, 36%) como un sólido gris. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.10 (br s, 1 H), 7.09 ~ 7.08 (m, 1 H), 7.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 6.44 ~ 6.43 (m, 1 H), 3.98 (sa, 2H).

Paso 3: 1-bencil-6-bromoindol-4-amina



[0257] A una solución del compuesto del título del paso 2 (50 mg, 237 μmol) en DMF (1 ml) se añadió NaH (6 mg, 250 μmol) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ° C durante 30 minutos. Luego se añadió bromuro de bencilo (41 mg, 237 μmol). La mezcla se agitó a 25 ° C durante 1 hora. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para dar el compuesto del título (30 mg, 42%) como un sólido gris. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33 ~ 7.27 (m, 3 H), 7.01 ~ 7.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 6.99 ~ 6.98 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.43 ~ 6.42 (m, 1 H), 5.22 (s, 2 H). LCMS: 301.0; 303.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

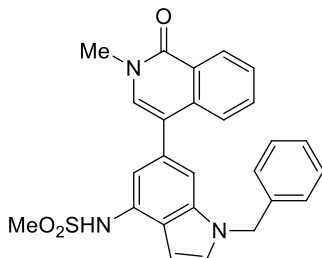
Paso 4: N- (1-bencil-6-bromoindol-4-il) metanosulfonamida



[0258] A una solución del compuesto del título del paso 3 (30 mg, 99.6 μmol) en piridina (1 ml) a 25°C, se añadió MsCl (11.41 mg, 99.6 μmol) en una porción. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 ° C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para dar el compuesto del

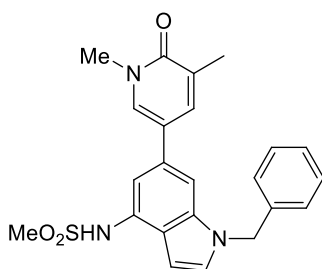
título (30 mg, 79%) como un sólido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37 ~ 7.32 (m, 5H), 7.14 ~ 7.11 (m, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.07 (s, 3 H). LCMS: 378.8; 381.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 5: N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)indol-4-il] metanosulfonamida



[0259] A una solución del compuesto del título del paso 4 (50 mg, 131 μmol) y 2-metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona (38 mg, 131 μmol) en dioxano (20 ml) y H_2O (2 ml) se añadió Pd (dppf) Cl_2 (10 mg, 13.2 μmol) y Na_2CO_3 (28 mg, 263 μmol) en una porción. La mezcla se sometió a dos ciclos de llenado de vacío/nitrógeno y luego se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió luego a TA y se extrajo con EtOAc (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 5: 1 ~ 1: 1) seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (22.5 mg, 37%) como un sólido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.52 ~ 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.57 ~ 7.48 (m, 3 H), 7.37 ~ 7.32 (m, 3 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 ~ 7.14 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.10 (s, 3H). LCMS: 458.1 $(\text{M} + 1)^+$.

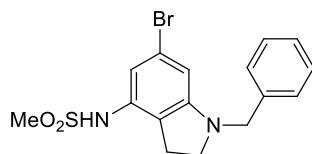
Ejemplo 18: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indol-4-il] metanosulfonamida



[0260] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 17 sustituyendo 1,3-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin- 2-ona para 2 metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona en el paso 5. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.51 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.38 ~ 7.31 (m, 4 H), 7.19 ~ 7.12 (m, 4 H), 6.55 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H). LCMS: 422.0 $(\text{M} + 1)^+$.

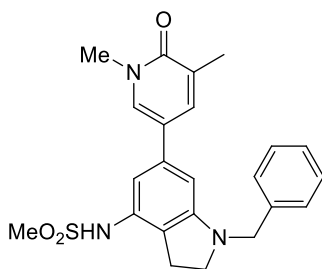
Ejemplo 19: N- [1-bencil-6- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -2,3-dihidroindol-4-il] metanosulfonamida

Paso 1: N- (1-bencil-6-bromo-2,3-dihidroindol-4-il) metanosulfonamida



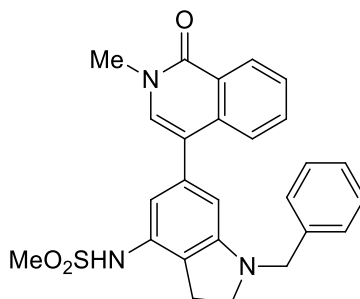
[0261] A una solución del compuesto del título del paso 4 (200 mg, 0,53 mmol) en AcOH (5 ml) a 0°C se añadió NaBH₃CN (166 mg, 2,64 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a 25 ° C y se agitó durante 10 h. Se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 5: 1 ~ 2: 1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 59%) como un sólido blanco. LCMS: 381.0; 383.0 [M + H]⁺.

Paso 2: N- [1-bencil-6- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -2,3-dihidroindol-4-il] metanosulfonamida



[0262] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 18 sustituyendo N (1 bencil-6-bromo-2,3-dihidroindol-4-il) metanosulfonamida por N- (1-bencil-6-bromoindol-4 -il) metanosulfonamida. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,42 ~ 7,26 (m, 7 H), 6.78 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.45 ~ 3.43 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.01 ~ 2.97 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H). LCMS: 424.1 (M + 1) ⁺.

Ejemplo 20: N- [1-bencil-6- (2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il) -2,3-dihidroindol-4-il] metanosulfonamida

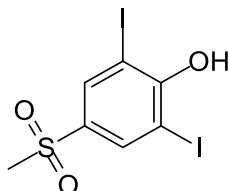


[0263] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 17 sustituyendo N- (1-bencil-6-bromo-2,3-dihidroindol-4-il) metanosulfonamida por N- (1-bencil-6-bromoindol -4-il) metanosulfonamida en el paso 5. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8~51 (s, 1 H), 7,58 ~ 7.50 (m, 4 H), 7.33 ~ 7.27 (m, 5 H), 7.05, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.39

(s, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.09 ~ 3.05 (m, 5 H). LCMS: 460.1 (M + 1)⁺.

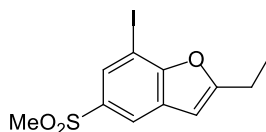
Ejemplo 21: 5- (2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il) -1,3-dimetilpiridin-2-ona

Paso 1: 2,6 diiodo 4 metilsulfonilfenol



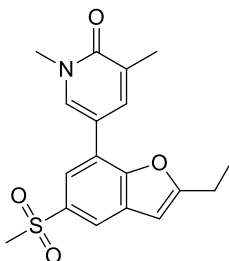
[0264] A una solución de 4-metilsulfonilfenol (2.0 g, 11.61 mmol) en una mezcla de AcOH (30 ml)/H₂O (30 ml) se le añadió KI (4.82 g, 29 mmol), NaCl (1.7 g, 29 mmol) y NaIO₄ (6.21 g, 29 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 50 ° C durante 0.5 h. Luego se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con H₂O (100 ml), Na₂SO₃ (200 ml) y salmuera (70 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se trituroó con PE/EA = 5/1 para dar el compuesto del título (4.5 g, 91%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24 (s, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 3.07 (s, 3 H).

Paso 2: 2-etil-7-yodo-5-metilsulfonil-1-benzofurano



[0265] A una solución del compuesto del título del paso 1 (1.00 g, 2.36 mmol) en piridina (10 ml) se añadió butileno (128 mg, 2.36 mmol) y Cu₂O (135 mg, 0.94 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 130 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con HCl 1N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 10: 1 a 5: 1) para proporcionar el título compuesto (400 mg, 48%) como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 2.90 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 350,9 [M + H]⁺.

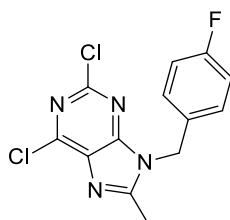
Paso 3: 5- (2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il) -1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0266] A una solución de 1,3-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona (71 mg, 285.5 μmol) y el compuesto del título del paso 2 (100 mg, 285 μmol) en dioxano (20 ml) y H₂O (2 ml) se añadió Pd (dppf) Cl₂ (21 mg, 28 μmol) y Na₂CO₃ (61 mg, 572 μmol). La mezcla se sometió a tres ciclos de llenado al vacío/nitrógeno y luego se calentó a 90 ° C durante 4 horas. Luego se enfrió a RT y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 10%) como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.03 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 2.90 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS: 345.9 [M + H] ⁺.

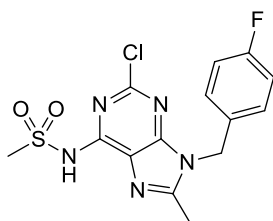
Ejemplo 22: N- [2- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -9-[(4-fluorofenil) metil] -8-metilpurin-6-il] metanosulfonamida

Paso 1: 2,6-dicloro-9-[(4-fluorofenil) metil] -8-metilpurina



[0267] Una mezcla de 2,6-dicloro-8-metil-9H-purina (100 mg, 0,49 mmol), K₂CO₃ (204 mg, 1,5 mmol) y 1- (bromometil) -4-fluorobenceno (186 mg, 0,98 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua de hielo (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 5: 1) para dar el compuesto del título (90 mg, 59%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21-7.16 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

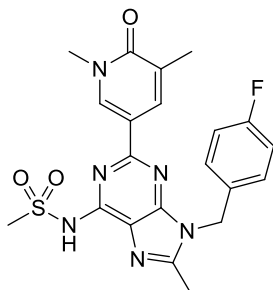
Paso 2: N- [2-cloro-9-[(4-fluorofenil) metil] -8-metilpurin-6-il] metanosulfonamida



[0268] Se agitó una mezcla del compuesto del título del paso 1 (300 mg, 0.97 mmol), MeSO₂NH₂ (93 mg, 0.97 mmol) y Cs₂CO₃ (379 mg, 1.16 mmol) en dioxano (15 ml) a 115°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión

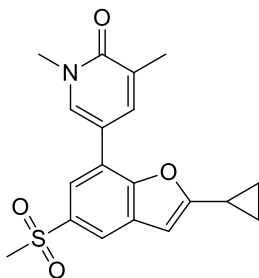
reducida. El residuo se lavó con éter (10 ml x 2) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 56%) como un sólido. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33-7.16 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Paso 3: N-[2- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-9-[(4-fluorofenil) metil] -8-metilpurin-6-il] metanosulfonamida



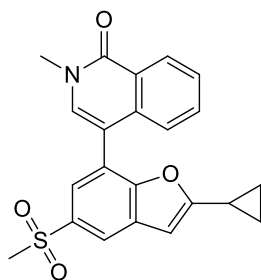
[0269] Una mezcla del compuesto del título del paso 2 (100 mg, 0,27 mmol), 1,3-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) piridin-2-ona (88 mg, 0.35 mmol), K_2CO_3 (75 mg, 0.54 mmol) y Pd-118 (17 mg, 0.027 mmol) en DMA (10 ml) bajo N_2 se calentó a 145 ° C durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se diluyó con agua, se ajustó a pH 3-4 mediante la adición de una solución de HCl 2M y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con TLC preparativa (DCM: MeOH = 20: 1) para dar el compuesto del título (36 mg, 29%) como un sólido. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS: 457 [M + H].

Ejemplo 23: 5-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



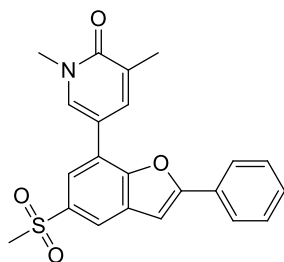
[0270] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 21 sustituyendo etinilciclopropano por but-1-ino en el paso 2. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.98 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7.87 ~ 7.86 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.13 ~ 2.11 (m, 1 H), 1.15 ~ 1.11 (m, 2 H), 1.01 ~ 0.99 (m, 2 H). LCMS: 358.0 (M + H) $^+$.

Ejemplo 24: 4- (2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il) -2-metilisquinolin-1-ona



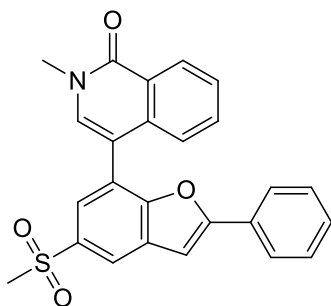
[0271] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 23 sustituyendo 2-metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1- uno para 1,3 dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona en el paso de acoplamiento de Suzuki. RMN ^1H (MeOD, 400 MHz) δ 8.47 ~ 8.45 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.19 ~ 8.18 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.83 ~ 7.82 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.68 ~ 7.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.62 ~ 7.60 (m, 2 H), 7.23 ~ 7.21 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 6.73 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 2.07 ~ 2.03 (m, 1 H), 0.98 ~ 0.95 (m, 2 H), 0.79 ~ 0.77 (m, 2H). LCMS: 394.0 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 25: 1,3-dimetil-5-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il) piridin-2-ona



[0272] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 21 sustituyendo etinilbenceno por but-1-yne en el paso 2. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.14 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.88-7.84 (m, 4H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.18 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H). LCMS: 394.0 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 26: 2-metil-4-(5 metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il) isoquinolin-1-ona

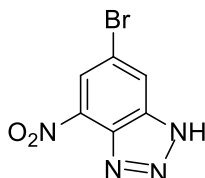


[0273] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 25 sustituyendo 2-metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona para 1,3 dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona en el paso de acoplamiento de Suzuki. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.60 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.28

(s, 1 H), 7.90 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.68 (m, 2H) 7.60 – 7.58 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 5 H), 7.21 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H). LCMS: 430.0 (M + H⁺).

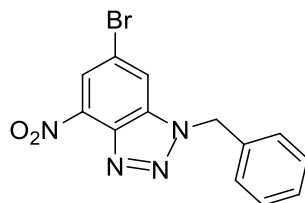
Ejemplo 27: N- [1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-benzotriazol-4-il] etanosulfonamida

Paso 1: 6-bromo-4-nitro-1H-benzotriazol



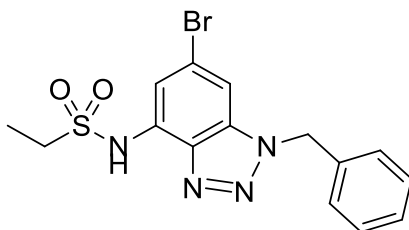
[0274] Se añadió NaNO₂ (937 mg, 13.6 mmol) a la solución de 5-bromo-3-nitrobenzeno-1,2-diamina (3.0 g, 12.9 mmol) en AcOH (45 ml). La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y durante 2.5 horas a 65 ° C. Luego se enfrió a RT y se trató con agua (80 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con una mezcla de PE/EA (15: 1, 25 ml) durante 10 min. Luego se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (1.0 g, 32%) como un sólido gris. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.92 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.13 (s, 1H). LCMS: 243; 245 (M + H)⁺.

Paso 2: 1-bencil-6-bromo-4-nitrobenzotriazol



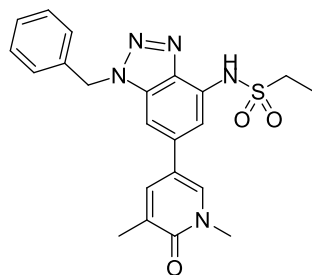
[0275] Se agitó a TA durante una noche una mezcla del compuesto del título del paso 1 (500 mg, 2.07 mmol), bromuro de bencilo (530 mg, 3.10 mmol) y K₂CO₃ (570 mg, 4.13 mmol) en DMF (8 ml). La reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (110 mg, 16%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.29 ~ 7.27 (m, 2H) 5.93 (s, 2H). LCMS: 333; 335 (M + H)⁺.

Paso 3: N- (1-bencil-6-bromobenzotriazol-4-il) etanosulfonamida



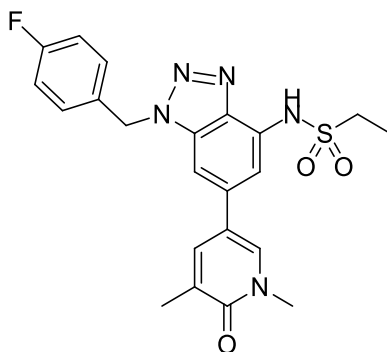
[0276] El compuesto del título del paso 2 (110 mg, 0.33 mmol) se suspendió en MeOH (9 ml) y se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 ml) y Fe (92 mg, 1.64 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 ° C durante 1.5 horas. Luego se filtró, se trató con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml). Se añadieron Et₃N (67 mg, 0.663 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (64 mg, 0.496 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (35 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con TLC preparativa (DCM como solvente de elución) para dar el compuesto del título (41 mg, 31% para dos pasos) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.29-7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.27 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 395; 397 (M + H)⁺.

Paso 4: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzotriazol-4-il] etanosulfonamida



[0277] Una mezcla del compuesto del título del paso 3 (41 mg, 0.104 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)piridin-2-ona (31 mg, 0.125 mmol), K_2CO_3 (43 mg, 0.312 mmol) y Pd (dppf) Cl_2 (7.6 mg, 0.010 mmol) en dioxano/ H_2O (6 ml/2 ml) se calentó a 90 °C por 2 horas. Luego se enfrió a RT y se filtró. El filtrado se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con TLC preparativa (PE/EtOAc 1: 1) para dar el compuesto del título (26 mg, 57%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 438 (M + H)⁺.

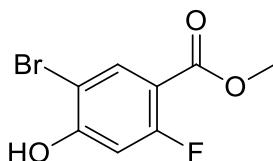
Ejemplo 28: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil) metil] benzotriazol-4 il] etanosulfonamida



[0278] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 27 sustituyendo bromuro de bencilo por 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en el paso 2. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H) , 8.02-8.01 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H) , 7.23-7.17 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7,2 Hz, 3H) LCMS: 456 ($M + H$) $^+$.

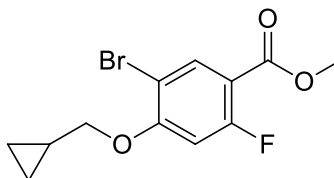
Ejemplo 29: 4-[6- (ciclopropilmetoxi) -1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il] -2-metilisoquinolin-1-ona

Paso 1: 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo



[0279] Se añadió Br_2 (9.84 g, 61.5 mmol) en AcOH (30 ml) a una mezcla de metil 2-fluoro-4-hidroxibenzoato (9.50 g, 55.9 mmol) en AcOH (250 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Concentrado, el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 50: 1 a 20: 1 a 10: 1) para dar el compuesto del título (11.5 g, 82%) como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.90 (s, 3H). LCMS: 249, 251 ($M + H$) $^+$.

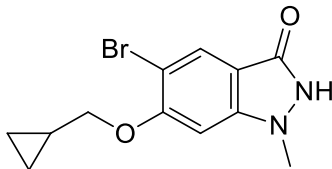
Paso 2: 5-bromo-4- (ciclopropilmetoxi) -2-fluorobenzoato de metilo



[0280] Una mezcla del compuesto del título del paso 1 (10.0 g, 40.1 mmol), bromometilciclopropano (10.8 g, 80.0 mmol) y K_2CO_3 (16.6 g, 120 mmol) en DMF (150 ml) se calentó a 50°C durante la noche. Se enfrió a TA, se filtró y el filtrado se sometió a un trabajo de extracción acuoso con DCM (200 ml x 2), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (11,0 g, 90%) como un

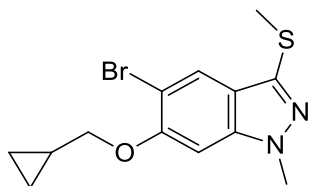
blanco sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.34-1.29 (m, 1H), 0.071-0.65 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H). LCMS: 303, 305 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Paso 3: 5-bromo-6- (ciclopropilmetoxi) -1-metil-2H-indazol-3-ona



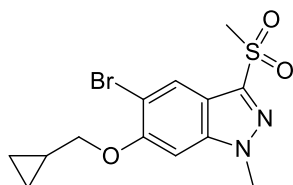
[0281] Se calentó una mezcla del compuesto del título del paso 2 (10.5 g, 34.5 mmol) y metilhidrazina (12.0 g, 104 mmol, 40% en H_2O) en $n\text{-BuOH}$ (100 ml) a 160°C durante 10 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió hexano (130 ml). El precipitado resultante se recogió, se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H_2O (150 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (5.5 g, 53%) como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 2H), 0.39-0.34 (m, 2H). LCMS: 297, 299 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Paso 4: 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)--metil-3-metilsulfanilindazol



[0282] Una mezcla del compuesto del título del paso 3 (500 mg, 1.68 mmol) y el reactivo de Lawesson (675 mg, 1.68 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 130°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a RT y concentrar, el residuo se disolvió en ACN – acetonitrilo (25 ml) y se añadieron Cs_2CO_3 (3.30 g, 1.01 mmol) y yodometano (1.43 g, 10.0 mmol). La mezcla se agitó a 30°C durante 18 horas, se filtró y el filtrado se purificó mediante Prep TLC ($\text{PE/EtOAc} = 5:1$) para dar el compuesto del título (170 mg, 31%) como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.95-3.93 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 1.39-1.35 (m, 1H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.47-0.42 (m, 2H).

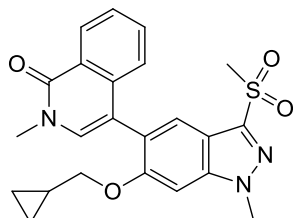
Paso 5: 5-bromo-6- (ciclopropilmetoxi) -1-metil-3-metilsulfonilindazol



[0283] Una mezcla del compuesto del título del paso 4 (120 mg, 0.367 mmol) y oxona (380 mg, 0.618 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 50°C durante 7 horas. Después de enfriar a TA y enfriar con NaHSO_3 acuoso saturado (25 ml), la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Los

compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (120 mg, 91%) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.97 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.42-1.35 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 2H), 0.50-0.44 (m, 2H). LCMS: 359, 361 (M + H⁺).

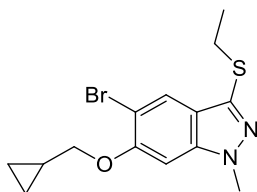
Paso 6: 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



[0284] Una mezcla del compuesto del título del paso 5 (120 mg, 0.334 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina-1-ona (115 mg, 0.404 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 1.0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0.034 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (3 ml) se calentó a 85 ° C para 1 hora y luego se enfrió a RT. Después del trabajo de extracción acuosa de DCM (30 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante prep-TLC (PE/EtOAc = 1: 1) dio el compuesto del título (21 mg, 14%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.58 (s, 3H) 3.33 (s, 3H), 0.98-0.94 (m, 1H), 0.35-0.33 (m, 1H), 0.27-0.24 (m, 1H), 0.07-0.03 (m, 2H). LCMS: 438 (M + H⁺).

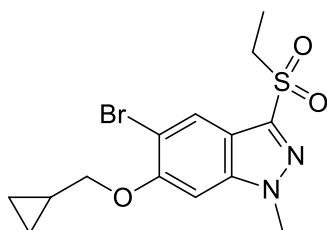
Ejemplo 30: 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-etilsulfonil-1-metilindazol-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

Paso 1: 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-3-etilsulfanil-1-metilindazol



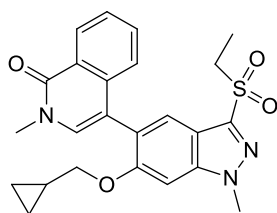
[0285] Se calentó una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 29, paso 3 (500 mg, 1.68 mmol) y reactivo de Lawesson (675 mg, 1.68 mmol) en tolueno (10 ml) a 130°C durante 1.5 horas. Después de enfriar a TA y concentrar, el residuo se disolvió en ACN (25 ml). Se añadieron Cs₂CO₃ (3.30 g, 10.1 mmol) y yodoetano (1.58 g, 10.1 mmol). La mezcla se agitó a 30 ° C durante 18 horas y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante prep-TLC (PE/EtOAc = 5: 1) para dar el compuesto del título (155 mg, 27%) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.97-3.94 (m, 5H), 3.00 (q, J = 14.7, 7.2 Hz, 2H), 1.39-1.25 (m, 4H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.48-0.42 (m, 2H). LCMS: 341, 343 (M + H⁺).

Paso 2: 5-bromo-6- (ciclopropilmetoxi) -3-etilsulfonil-1-metilindazol



[0286] Una mezcla del compuesto del título del paso 1 (100 mg, 0.294 mmol) y oxona (361 mg, 0.588 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 50 °C durante 7 horas. Después de enfriar a TA y enfriar con NaHSO₃ acuoso saturado (25 ml), la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (100 mg, 92%) como un sólido blanco. LCMS: 373, 375 (M + H⁺).

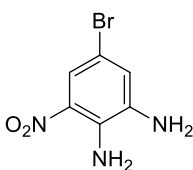
Paso 3: 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-etilsulfonil-1-metilindazol-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



[0287] Una mezcla del compuesto del título del paso 2 (100 mg, 0.269 mmol), 2-metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolina -1-ona (92 mg, 0.323 mmol), K₂CO₃ (111 mg, 0.804 mmol) y Pd (dppf) Cl₂ (20 mg, 0.027 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (3 ml) se calentó a 85 °C durante 1.5 horas y luego se enfrió a RT. Después del trabajo de extracción con DCM (30 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante prep-TLC (PE/EtOAc 1:1) dio el compuesto del título (35 mg, 29%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.53 (s, 3H) 3.35 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.31 0.28 (m, 1H), 0.22-0.20 (m, 1H) 0.03-0.00 (m, 2H). LCMS: 452 (M + H⁺).

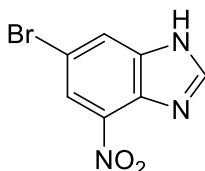
Ejemplo 31: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)bencimidazol-4-il] metanosulfonamida

Paso 1: 5-bromo-3-nitrobenceno-1,2-diamina



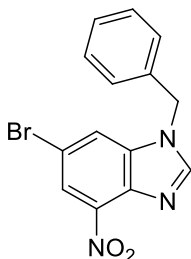
[0288] Una mezcla de 4-bromo-2,6-dinitroanilina (5.5 g, 21.2 mmol) y (NH₄)₂S (10.5 ml, 21.2 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a 90 °C durante 1 hora. La TLC mostró un consumo incompleto de material de partida. Se añadió más (NH₄)₂S (10.5 ml, 21.2 mmol), y la reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora más. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (PE / DCM = 1: 1) para dar el compuesto del título (2.5 g, 51%) como un sólido rojo. LCMS: 230, 232 (M⁺H⁻).

Paso 2: 6-bromo-4-nitro-1H-benzimidazol



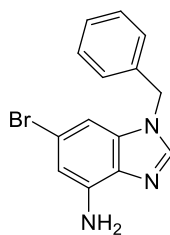
[0289] A una suspensión del compuesto del título del paso 1 (500 mg, 2.2 mmol) en HCl 4M (5 ml, 17 mmol) se añadió ácido fórmico (230 mg, 4.4 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 1.5 h, y luego se enfrió a RT. Se añadió agua y la neutralización con NH₄OH concentrado dio un precipitado que se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (510 mg, 97%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.0 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H). LCMS: 240, 242 (M-H⁻).

Paso 3: 1-bencil-6-bromo-4-nitrobenzimidazol



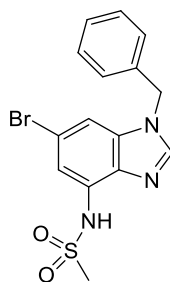
[0290] Una mezcla del compuesto del título del paso 2 (400 mg, 1.57 mmol), K₂CO₃ (325 mg, 2.36 mmol) y bromometilbenceno (322 mg, 1.88 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) que luego se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (480 mg, 89%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.62 (br s, 1H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H).

Paso 4: 1-bencil-6-bromobenzimidazol-4-amina



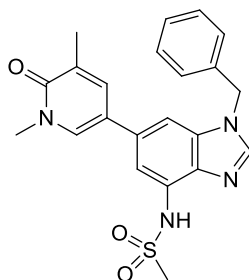
[0291] Una mezcla del compuesto del título del paso 3 (320 mg, 0.97 mmol), acetilacetato de vanadilo (11 mg, 3%) y Pt/C (33 mg, 10%) en THF (10 ml) bajo H₂ se agitó a la noche a la mañana. Los componentes insolubles se eliminaron por filtración, se lavaron con THF y los filtrados/lavados combinados se concentraron y purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (260 mg, 90%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.15 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.61 (sa, 2H), 5.36 (s, 2H).) LCMS: 302, 304 (M + H⁺).

Paso 5: N- (1-bencil-6-bromobencimidazol-4-il) metanosulfonamida



[0292] El compuesto del título del paso 4 (325 mg, 1.08 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) a 0°C y se añadió TEA (1,1 g, 10.7 mmol) seguido de MsCl (616 mg, 5.4 mmol). La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo (producto di-sulfonilado) (500 mg) se suspendió en THF (10 ml) y se añadió NaOH 3M (2 ml). La mezcla se calentó a 45 °C durante 0.5 h. Después de enfriar a RT, adición de agua, y extracción de EtOAc (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (350 mg, 86%) en forma de un sólido amarillo. LCMS: 380, 382 (M + H⁺).

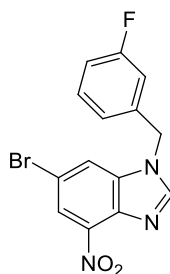
Paso 6: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)bencimidazol-4-il] metanosulfonamida



[0293] Una mezcla del compuesto del título del paso 5 (100 mg, 0.26 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)piridin-2-ona (79 mg, 0.32 mmol), K₂CO₃ (108 mg, 0.78 mmol) y Pd (dppf) Cl₂ (19 mg, 0.026 mmol) en dioxano/H₂O (9 ml/3 ml) bajo N₂ se calentó a 85 °C durante 2 horas. Se enfrió a TA y se filtró, el filtrado se dividió entre agua y EtOAc (50 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5: 1 a 2: 1) para dar el compuesto del título (19 mg, 17%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 5H), 5.56 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS: 423 (M+H⁺).

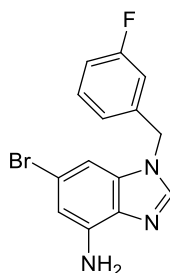
Ejemplo 32: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil) metil] benzimidazol-4-il] metanosulfonamida

Paso 1: 6-bromo-1-[(3-fluorofenil) metil] -4-nitrobencimidazol



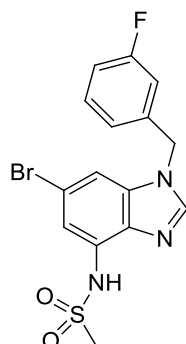
[0294] Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 31, paso 2 (1.1 g, 4.56 mmol), K₂CO₃ (944 mg, 6.84 mmol) y 3-(bromometil)-1-fluorobenceno (1.04 g, 5.48 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (30 ml), y se extrajo con EtOAc (50 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (1.1 g, 69%) como un sólido rojo. LCMS: 350, 352 (M + H⁺).

Paso 2: 6-bromo-1-[(3-fluorofenil) metil] benzimidazol-4-amina



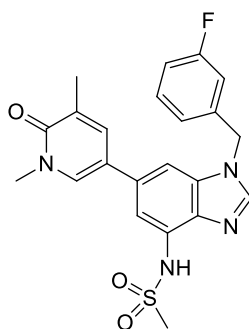
[0295] El compuesto del título del paso 1 (1.1 g, 3.14 mmol) se suspendió en MeOH (18 ml) y se agregaron NH₄Cl acuoso saturado (6 ml) y Fe (880 mg, 15.7 mmol). La mezcla se calentó a 85 ° C durante 1 hora, se filtró y el filtrado se dividió entre agua y DCM (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (850 mg, 85%) como un sólido amarillo. LCMS: 320, 322 (M + H⁺).

Paso 3: N-[6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]benzimidazol-4-il] metanosulfonamida



[0296] El compuesto del título del paso 2 (400 mg, 1.25 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) a 0°C, se agregaron TEA (1.26 g, 12.5 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (713 mg, 6.25 mmol). La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo (producto di-sulfonilado) (700 mg) se suspendió en THF (10 ml) y se añadió NaOH 3M (2 ml). La mezcla se calentó a 45 °C durante 0.5 h. Después de enfriar a RT, adición de agua, y extracción de EtOAc (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (300 mg, 60%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.24 (s, 3H). LCMS: 398, 400 (M + H⁺).

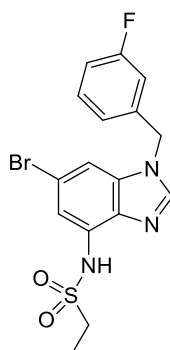
Paso 4: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil] benzimidazol 4-il] metanosulfonamida



[0297] Una mezcla del compuesto del título del paso 3 (100 mg, 0.25 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)piridin-2-ona (75 mg, 0.30 mmol), K₂CO₃ (104 mg, 0.75 mmol) y Pd (dppf) Cl₂ (19.0 mg, 0.025 mmol) en dioxano/H₂O (9 ml/3 ml) se calentó a 85°C durante 2 horas. Después de filtrar, el filtrado se dividió entre EtOAc (25 ml) y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante prep-TLC (EtOAc) dio el compuesto del título (19 mg, 17%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 5.55 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS: 441 (M + H⁺).

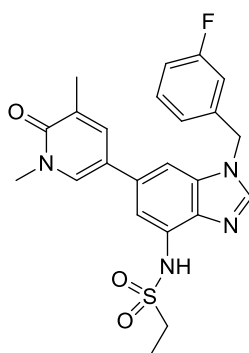
Ejemplo 33: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil] benzimidazol-4-il]-etanosulfonamida

Paso 1: N-[6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]benzimidazol-4-il] etanosulfonamida



[0298] El compuesto del título del Ejemplo 32, paso 2 (450 mg, 1.41 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) a 0 °C y trietilamina (1.42 g, 14.1 mmol) seguido de cloruro de etanosulfonilo (906 mg, 7.05 mmol) fueron agregados. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua con hielo, se extrajo con DCM (50 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo (producto di-sulfonilado) se suspendió en THF (10 ml) y se añadió solución de NaOH 3M (2,5 ml). La mezcla se calentó a 45 °C durante 0.5h. Después de enfriar a RT, se añadieron agua y extractos de EtOAc (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (410 mg, 71%) como un sólido amarillo. LCMS: 412, 414 (M + H⁺).

Paso 2: N- [6- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -1-[(3-fluorofenil) metil] bencimidazol 4-il] etanosulfonamida

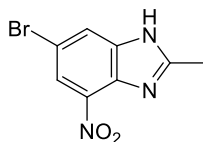


[0299] Una mezcla del compuesto del título del paso 1 (150 mg, 0.36 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) piridin-2-ona (108 mg, 0.44 mmol), K₂CO₃ (149 mg, 1.08 mmol) y Pd (dppf) Cl₂ (26.0 mg, 0.036 mmol) en dioxano /H₂O (12 ml/4 ml) se calentó a 85°C durante 2 horas. Después de filtrar, el filtrado se dividió entre EtOAc y agua. Después del trabajo de extracción con EtOAc (25 ml x 3), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante *prep* TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título (28 mg, 17%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):δ 9.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H),

7.62 (s, 1H), 7.41- 7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24-7.11 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS: 455 (M + H⁺).

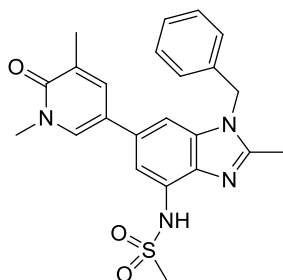
Ejemplo 34: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il] metanosulfonamida

Paso 1: 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-bencimidazol



[0300] A una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 31, paso 1 (500 mg, 2,2 mmol) en HCl 5 M (1.1 ml, 5.5 mmol) se le añadió pentano-2,4-diona (230 mg, 4.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1.5 horas. Después de enfriar, se añadió agua, y la mezcla se neutralizó con NH₄OH concentrado. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (540 mg, 97%) como un sólido amarillo. LCMS: 255, 257 (M + H⁺).

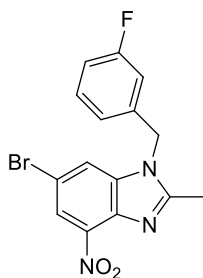
Paso 2: N- [1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -2-metilbencimidazol 4 il] metanosulfonamida



[0301] El compuesto del título del paso 1 se substituyó por el compuesto del título del ejemplo 31, paso 2 en el ejemplo 31, paso 3. Se llevó a cabo una síntesis de cuatro pasos de una manera similar a la del ejemplo 31, pasos 3-6 para dar el compuesto del título (25 mg, 10% para 4 pasos) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.59 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H) 7.36 7.26 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.21, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). LCMS: 437 (M + H⁺).

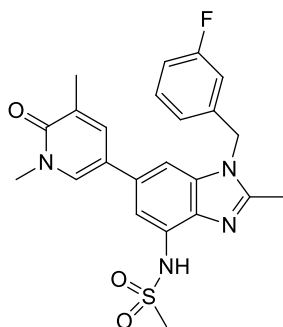
Ejemplo 35: N- [6- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -1-[(3-fluorofenil) metil] -2-metilbencimidazol-4-il] metanosulfonamida

Paso 1: 6-bromo-1-[(3-fluorofenil) metil] -2-metil-4-nitrobencimidazol



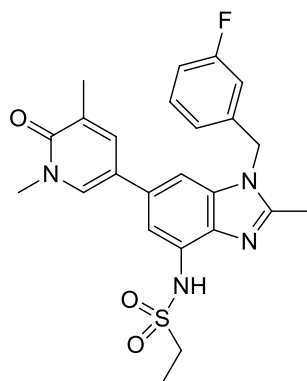
[0302] Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 34, paso 1 (700 mg, 2.75 mmol), K₂CO₃ (570 mg, 4.13 mmol) y 3-(bromometil)-1-fluorobenceno (627 mg, 3.3 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (350 mg, 35%) como un sólido rojo. LCMS: 364, 366 (M + H⁺).

Paso 2: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metilbencimidazol-4-il] metanosulfonamida



[0303] El compuesto del título del paso 1 se sustituyó por el compuesto del título del Ejemplo 32, paso 1 en el Ejemplo 32, paso 2. Se llevó a cabo una síntesis de tres pasos de una manera similar a la del Ejemplo 32, pasos 2-4 para dar el compuesto del título (19 mg, 10% para 3 pasos) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ. 9.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 -7.10 (m, 1H), 7.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.08 s, 3H). LCMS: 455 (M + H⁺).

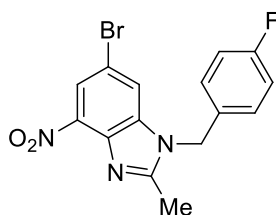
Ejemplo 36: N- [6- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -1-[(3-fluorofenil) metil] -2-metilbencimidazol-4-il] etanosulfonamida



[0304] El compuesto del título (26 mg) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, excepto que el cloruro de etanosulfonilo se sustituyó por cloruro de metanosulfonilo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.57 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 469 ($M + H^+$).

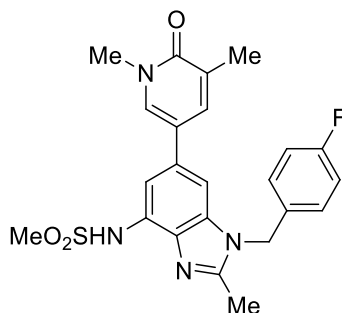
Ejemplo 37: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil) metil]-2-metilbencimidazol-4-il] metanosulfonamida

Paso 1: 6-bromo-1-[(4-fluorofenil) metil] -2-metil-4-nitrobencimidazol



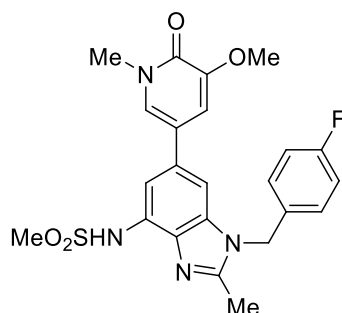
[0305] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 31, paso 3, sustituyendo 6-bromo-4-nitro-1H-bencimidazol por 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzimidazol-(bromometil) -4-fluorobenceno para bromometilbenceno. LCMS: 364; 366 ($M + H^+$).

Paso 2: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilbenzimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0306] El compuesto del título fue preparado de manera similar al Ejemplo 32, pasos del 2 al 4, por sustitución de 6-bromo-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metil-4-nitrobencimidazol por 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-nitrobencimidazol en el paso 2. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 5H), 5.51 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). LCMS: 455 ($\text{M}+\text{H}^+$).

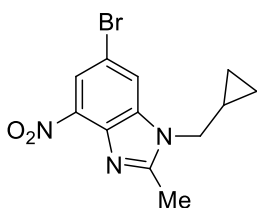
Ejemplo 38: N-[1-[(4-fluorofenil)metil]-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0307] El compuesto del título fue preparado de manera similar al Ejemplo 37 por sustitución de 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en el paso de acoplamiento de Suzuki. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (s, 1H), 7.10-7.03 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). LCMS: 471 ($\text{M}+\text{H}^+$).

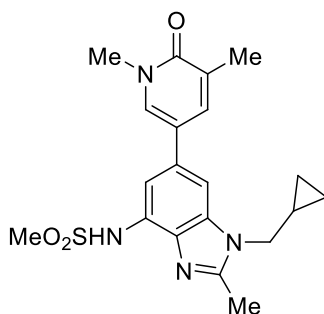
Ejemplo 39: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida

Paso 1: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-4-nitrobencimidazol



[308] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 31, paso 3, sustituyendo el 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzimidazol por 6-bromo-4-nitro-1H-benzimidazol y bromometilciclopropano por bromometilbenceno. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.25-1.19 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 2H), 0.43-0.37 (m, 2H).

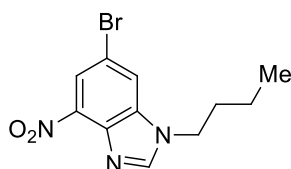
Paso 2: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il] metanosulfonamida



[0309] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 32, pasos 2 a 4, sustituyendo 6-bromo-1- (ciclopropilmetil) -2-metil-4-nitrobenzimidazol por 6-bromo-1 - [(3-fluorofenil) metil] -4-nitrobenzimidazol en el paso 2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.27-1.24 (m, 1H), 0.68-0.066 (m, 2H), 0.44-0.42 (m, 2H). LCMS: 401 ($\text{M}+\text{H}^+$).

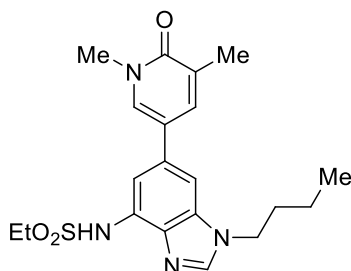
Ejemplo 40: N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il] etanosulfonamida

Paso 1: 6-bromo-1-butil-4-nitrobenzimidazol



[0310] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 31, paso 3, sustituyendo 1-bromobutano por bromometilbenceno. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.60 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

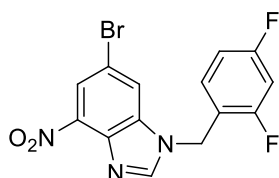
Paso 2: N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il] etanosulfonamida



[0311] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, pasos 2 a 4, sustituyendo 6-bromo-1-butil-4-nitrobenzimidazol por 6-bromo-1-[(3-fluorofenil) metil]-4-nitrobenzimidazol en el paso 2 y cloruro de etanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo en el paso 3. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.18-1.33 (m, 5H), 0.89-0.94 (m, 3H). LCMS: 403 ($\text{M}+\text{H}^+$).

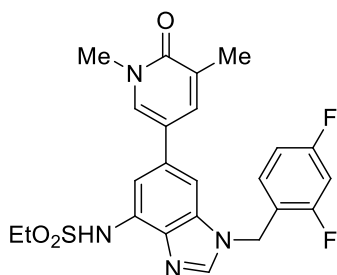
Ejemplo 41: N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il] etanosulfonamida

Paso 1: 6-bromo-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-nitrobenzimidazol



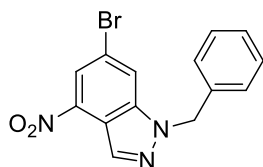
[0312] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 31, paso 3, sustituyendo bromometilbenceno por 1- (bromometil) -2,4-difluorobenceno. LCMS: 368; 370 (M+H⁺).

Paso 2: N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) benzimidazol-4-il] etanosulfonamida



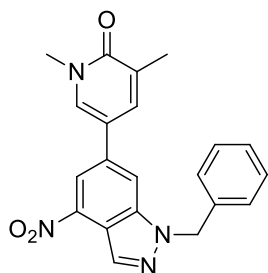
[0313] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, pasos 2 a 4, sustituyendo 6-bromo-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-nitrobenzimidazol por 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-nitrobencimidazol en el paso 2 y cloruro de etanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo en el paso 3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 473 (M+H)⁺.

Ejemplo 42: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]etanosulfonamida
Paso 1: 1-bencil-6-bromo-4-nitroindazol



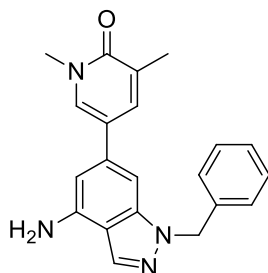
[0314] A una mezcla de 6-bromo-4-nitro-1H-indazol (500 mg, 2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NaH (50 mg, 2 mmol) en una porción a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se añadió BnBr (354 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después de este tiempo, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 25: 1) para lograr el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 22%) como sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.21-7.42(m, 5 H), 5.66 (s, 2 H). LCMS: 332.0(M+H)⁺.

Paso 2: 5-(1-bencil-4-nitroindazol-6-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



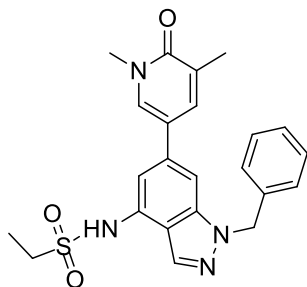
[0315] A una mezcla del compuesto del título del paso 1 (100 mg, 301 μmol) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-ona (90 mg, 361 μmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (0.5 ml) a 25 °C se añadió K_3PO_4 (127 mg, 602 μmol) y $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$ (11 mg, 15 μmol) en una porción bajo N_2 . La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. Después de enfriar a RT, los contenidos de la reacción se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 3:1 ~ 1:1) seguido de HPLC preparativa para lograr el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 44%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.67 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.47(m, 2 H), 7.21-7.35(m, 5 H), 5.73(s, 2 H), 3.67(s, 3 H), 2.26(s, 3H).

Paso 3: 5-(4-amino-1-bencilindazol-6-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0316] A una mezcla del compuesto del título del paso 2 (50 mg, 134 μmol) en EtOH (2 ml) y H_2O (1 ml) a temperatura ambiente se añadió NH_4Cl (36 mg, 667 μmol) y Fe (37 mg, 667 μmol) en una parte bajo N_2 . La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. Luego se enfrió a TA, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo que se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LCMS: 345.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

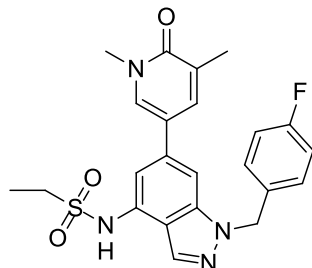
Paso 4: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]etanosulfonamida



[0317] Se agitó una mezcla del compuesto del título del paso 3 (100 mg, 290 μmol) y cloruro de etanosulfonilo (74 mg, 580 μmol) en piridina (2 ml) a 25°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se purificó mediante HPLC

preparativa para lograr el compuesto del título (18,8 mg, rendimiento del 16%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 7.51 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.29-7.34 (m, 4 H), 7.22-7.24 (m, 2 H), 7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 3.67(s, 3 H), 3.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LCMS: 437.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

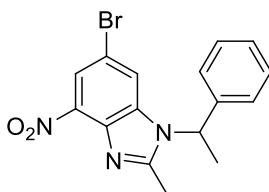
Ejemplo 43: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]metanosulfonamida



[0318] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 42 sustituyendo 1-(bromometil)-4-fluorobenceno por bromometilbenceno en el paso 1. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.14 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 5.58(s, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LCMS: 455.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

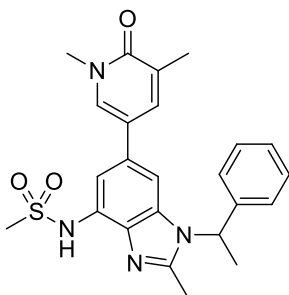
Ejemplos 44 y 45: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-[(1S)-(1-feniletil)]bencimidazol-4-il]metanosulfonamida y N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-[(1R)-(1-feniletil)]bencimidazol-4-il]metanosulfonamida

Paso 1: 6-bromo-2-metil-4-nitro-1- (1-feniletil) benzimidazol



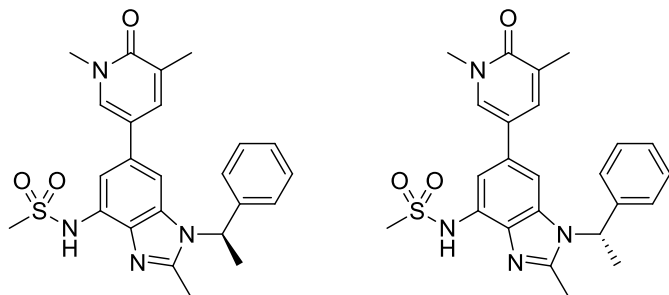
[0319] Los compuestos del título se prepararon de una manera similar al Ejemplo 31, paso 3, sustituyendo 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzimidazol por 6-bromo-4-nitro-1H-benzimidazol y 1-bromoetilbenceno por bromometilbenceno. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.46-7.25 (m, 5H), 6.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: 360; 362 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 2: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0320] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, pasos 2 a 4, sustituyendo el 6-bromo-2-metil-4-nitro-1-(1-feniletil)bencimidazol por 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-nitrobencimidazol en el paso 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.50 (br, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.02 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (d, J = 6.8Hz, 3H).

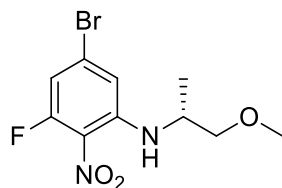
Paso 3: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-[(1S)-(1-feniletil)] bencimidazol-4-il]metanosulfonamida y N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-[(1R)-(1-feniletil)]bencimidazol-4-il]metanosulfonamida.



[0321] El compuesto del título del paso 2 se sometió a separación de HPLC en fase quiral (Chiralcelpak IB, 250 mm * 4,6 mm 5 μm ; MeOH: EtOH = 50: 50; Flujo: 1,0 ml/min) para obtener sus dos enantiómeros: Ejemplo 44 (R_t = 5.454 min) y el Ejemplo 45 (R_t = 7.487 min). La configuración absoluta se ha asignado aleatoriamente.

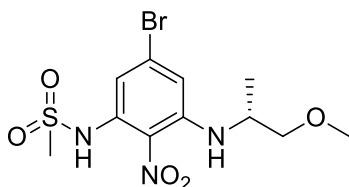
Ejemplo 46: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida

Paso 1: 5-bromo-3-fluoro-N-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-nitroanilina



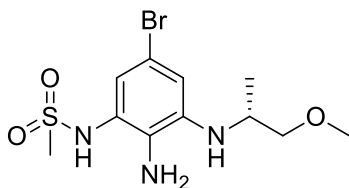
[0322] A una solución de (2R) -1-metoxipropan-2-amina (638 mg, 5,1 mmol) en DMF (15 ml) se añadió t-BuOK (1.08 g, 9.7 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno (1,1 g, 4,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 30 ° C durante 2 horas. Luego se diluyó con agua (40 ml) y DCM (40 ml). La mezcla se acidificó a pH <6 mediante la adición de AcOH. Se separó la capa orgánica y se extrajo la acuosa con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 30:1 a 20:1) para dar el compuesto del título (600 mg, 43%) en forma de un sólido de color marrón. LCMS: 307; 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 2: N-[5-bromo-3-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]amino]-2-nitrofenil]metanosulfonamida.



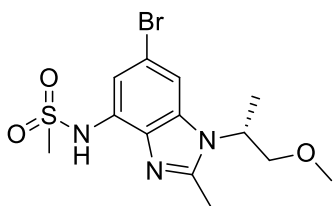
[0323] A una solución de metanosulfonamida (280 mg, 2.95 mmol) en DMF (10 ml) se añadió t-BuOK (307 mg, 2.74 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-fluoro-N-[(2R)-1-metoxipropán-2-il]-2-nitroanilina (600 mg, 1.96 mmol) y la reacción se calentó a 30 ° C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) seguido de la adición gota a gota de AcOH a pH <6 y extracción con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 20:1) para dar el compuesto del título (400 mg, 54%) como un sólido marrón. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.82 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS: 382; 384 (M+H)⁺.

Paso 3: N-[2-amino-5-bromo-3-[(2R)-1-metoxipropán-2-il]amino]fenil]metanosulfonamida



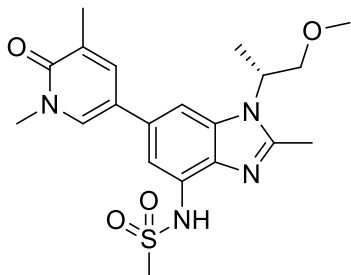
[0324] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, paso 2, sustituyendo el compuesto del título del paso 2 por 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-nitrobenzimidazol. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.83 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.44 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H). LCMS: 352; 354 (M+H)⁺.

Paso 4: N-[6-bromo-1-[(2R)-1-metoxipropán-2-il]-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0325] A una suspensión del compuesto del título del paso 3 (80 mg, 0.23 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió HCl 5 M (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo seguido por la adición de pentano-2,4-diona (0.17 ml, 0.46 mmol) en una porción. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió a TA y se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (74 mg, 87%) como un sólido amarillo. LCMS: 376; 378 (M+H)⁺.

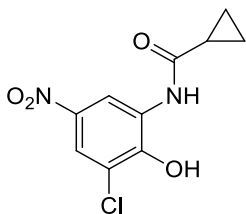
Paso 5: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0326] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, paso 6, sustituyendo el compuesto del título del paso 4 por N-(1-bencil-6-bromobenzimidazol-4-il) metanosulfonamida. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.47 (br, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.86-4.72 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz). LCMS: 419 (M+H) $^+$.

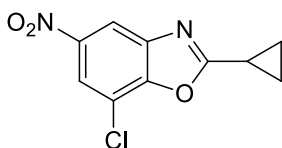
Ejemplo 47: N[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il] etanosulfonamida

Paso 1: N-(3-cloro-2-hidroxi-5-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida



[0327] Se trató una solución de 2-amino-6-cloro-4-nitrofenol (1.88 g, 10 mmol) en una mezcla de piridina (80 ml) y DCM (20 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno con cloruro de ciclopropanocarbonilo (904 μL , 10 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se trató con agua (20 ml) y luego se concentró hasta casi sequedad al vacío. La mezcla resultante se trató con agua adicional (80 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La suspensión resultante se filtró; la torta del filtro se lavó con agua (50 ml) y hexanos (50 ml) y se secó al vacío para lograr el compuesto del título (2.38 g, 99%) en forma de un sólido de color canela.

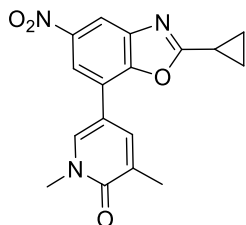
Paso 2: 7-cloro-2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol



[0328] Se calentó a 150 °C una mezcla de N-(3-cloro-2-hidroxi-5-nitrofenil) ciclopropanocarboxamida (2.38 g, 9.3 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (466 mg, 1.9 mmol) suspendidos en xilenos (62 ml) en un tubo sellado durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un tapón corto de celite; el tapón de celite se lavó con MeOH (~ 10 ml). El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se

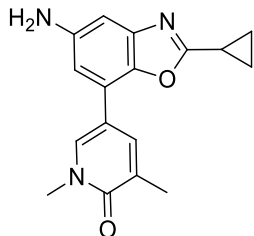
diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato (aq), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de MeOH (0 a 10%) en DCM para lograr el compuesto del título (711 mg, 98%) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (M+H)⁺ = 239.

Paso 3: 5-(2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



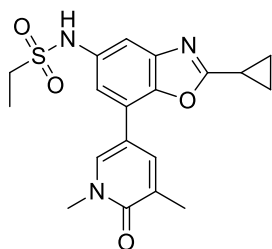
[0329] Una mezcla de 7-cloro-2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol (91 mg, 0.38 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5 tetrametil 1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (108 mg, 0.44 mmol), K₃PO₄ (247 mg, 1.1 mmol), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 5%) y S-Phos (16 mg, 10%) en dioxano (2.4 ml) y H₂O (120 uL) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El vial sellado se agitó a 80 °C durante 180 min. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de un tapón corto de celite, el tapón de celite se lavó con EtOAc (35 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color tostado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 a 100%) en DCM para lograr el compuesto del título (71 mg, 57%) en forma de un sólido de color canela. LCMS (M+H)⁺ = 326.

Paso 4: 5-(5-amino-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0330] Una solución de 5-(2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona (71 mg, 0.22 mmol) en una mezcla de THF (770 uL), MeOH (770 uL) y agua (260 uL) se trató con hierro (62 mg, 1.1 mmol) y NH₄Cl (30 mg, 0.55 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite; el filtrado se dividió entre agua y EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (55 mg, 85%) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺ = 296.

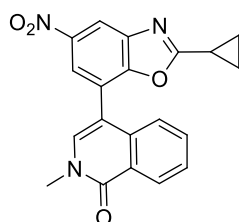
Paso 5: N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]jetanosulfonamida



[0331] Se añadió cloruro de etilsulfonilo (18 uL, 0.19 mmol) a una solución de 5-(5-amino-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona (55mg, 0.19 mmol) y piridina (61 uL, 0.57 mmol) en DCM (1 ml) agitada a 0 ° C bajo nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a ta. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se trató con HCl 1N (2 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 56%) como un sólido de color canela. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1.13 - 1.24 (m, 7 H) 2.07 - 2.15 (m, 3 H) 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 3.03-3.14 (m, 2 H) 3.53 - 3.59 (m, 3 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 8.09 (m, 1 H) 9.67 - 9.85 (bs, 1 H). LCMS (M+H)⁺ = 388.

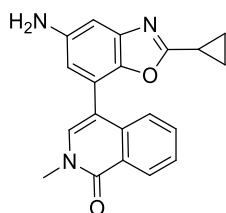
Ejemplo 48: N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida

Paso 1: 4-(2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona



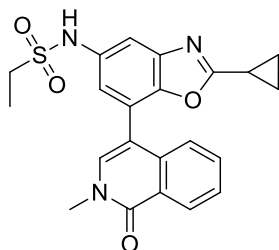
[0332] Una mezcla de 7-cloro-2-ciclopropyl-5-nitro-1,3-benzoxazol (70 mg, 0.31 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (100 mg, 0.35 mmol), K₃PO₄ (202 mg, 0.93 mmol), Pd₂(dba)₃ (14 mg, 5%) y S-Phos (13 mg, 10%) en dioxano (2.0 ml) y H₂O (100 µl) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. El vial sellado se agitó a 85 °C durante 12 h. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de un tapón corto de celite, el tapón de celite se lavó con EtOAc (25 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color canela. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 a 100%) en DCM para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 65%) como un sólido de color canela. LCMS (M+H)⁺ = 362.

Paso 2: 4-(5-amino-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona



[0333] Se trató una solución de 4-(2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona (73 mg, 0.20 mmol) en una mezcla de THF (700 uL), MeOH (700 uL) y agua (266 uL) con hierro (57 mg, 1.0 mmol) y NH₄Cl (22 mg, 0.4 mmol). La mezcla se calentó a 90 ° C durante 4 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite; el filtrado se dividió entre agua y EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (58 mg, 85%) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺ = 332.

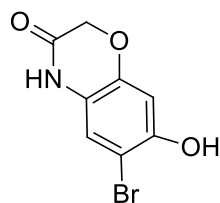
Paso 3: N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida



[0334] Se añadió cloruro de etilsulfonilo (170 uL, 1.8 mmol) a una solución de 4-(5-amino-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona (440 mg, 1.8 mmol) y piridina (725 uL) en DCM (4.5 ml) agitada a 0 ° C bajo nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h: la mezcla se trató con HCl 1N (5 ml) y se extrajo con DCM (3 X 50 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 71%) como un sólido de color canela. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 - 1.07 (m, 2 H) 1.07 - 1.17 (m, 2 H) 1.18 - 1.27 (m, 3 H) 2.15 - 2.27 (m, 1 H) 3.08 - 3.20 (m, 2 H) 3.56 - 3.65 (m, 3 H) 7.15 - 7.25 (m, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 2 H) 8.31 - 8.41 (m, 1 H) 9.83 - 9.94 (bs, 1 H). LCMS (M+H)⁺ = 424.

Ejemplo 49: 4-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]2-metilisoquinolin-1-ona

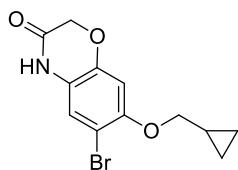
Paso 1: 6-bromo-7-hidroxi-4H-1,4-benzoxazin-3-ona



[0335] Se trató una solución de 7-hidroxi-4H-1,4-benzoxazin-3-ona (165 mg, 1 mmol) en ácido acético (5.6 ml) agitado en oscuridad a 10°C con una solución de Br₂ (168 mg, 1.05 mmol) en ácido acético (1 ml) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 90 min, la mezcla se trató con tiosulfato de sodio al 10% (ac.) (3 ml). Después de concentrar la mezcla al vacío, el residuo resultante se trató con agua, se sonicó durante 3 minutos y se

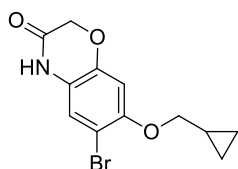
filtró. La torta del filtro se lavó con Et₂O y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (243 mg, 99%) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 246.

Paso 2: 6-bromo-7- (ciclopropilmetoxi) -4H-1,4-benzoxazin-3-ona



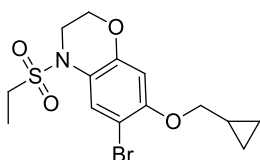
[0336] Una solución de 6-bromo-7-hidroxi-4H-1,4-benzoxazin-3-ona (243 mg, 0.99 mmol) en DMF (4 ml) agitada a 0 ° C se trató con K₂CO₃ (152 mg, 1.09 mmol) . Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con bromometilciclopropano (165 uL, 1.09 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (232 mg, 78%) en forma de un sólido de color canela. LCMS (M+H)⁺ = 299.

Paso 3: 6-bromo-7- (ciclopropilmetoxi) -3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina



[0337] Se añadió una solución de borano en THF (1.0 M, 1.2 ml, 1.2 mmol) a una solución enfriada con hielo de 6-bromo-7- (ciclopropilmetoxi) -4H-1,4-benzoxazin-3-ona (230 mg, 0.77 mmol) en THF (5 ml). El baño de hielo se eliminó y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y se calentó a 70°C bajo nitrógeno. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó con NaOH 1 N (2 ml). Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se diluyó con agua (5 ml) y se evaporó para eliminar el THF. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (5 ml) y NaOH 0.5 N (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (10 a 90%) en DCM para proporcionar el compuesto del título (219 mg, 78%) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 285.

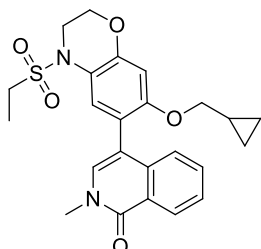
Paso 4: 6-bromo-7- (ciclopropilmetoxi) -4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina



[0338] Se añadió cloruro de etilsulfonilo (94 uL, 0.96 mmol) a una solución de 6-bromo-7- (ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (219 mg, 0.77 mmol) y piridina (310 µl) en DCM (4 ml) se agitó a 0 ° C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 12 h, se trató con HCl 1N (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución

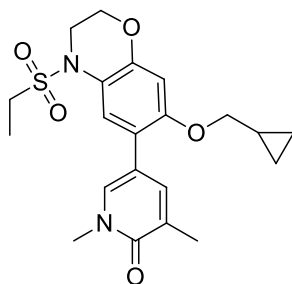
saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (10 a 50%) en DCM para proporcionar el compuesto del título (277 mg, 96%) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 377.

Paso 5: 4-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]2-metilisoquinolin-1-ona



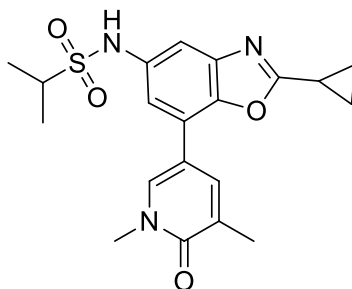
[0339] Una mezcla de 6-bromo-7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina (100 mg, 0.27 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (76 mg, 0.27 mmol), K₃PO₄ (145 mg, 0.66 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 10%) en dioxano/H₂O (1.6 ml / 177 µl) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. El vial sellado se agitó a 77 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón corto de celite; el tapón de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color canela. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 48%) en forma de un sólido de color canela. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0.02 - 0.11 (m, 4 H) 0.18 - 0.39 (m, 2 H) 0.80 - 0.95 (m, 1 H) 1.14 - 1.29 (m, 3 H) 3.51 - 3.61 (m, 3 H) 3.64 - 3.96 (m, 4 H) 4.25 - 4.37 (m, 2 H) 6.60 - 6.75 (m, 1 H) 7.14 - 7.25 (m, 1 H) 7.34 - 7.43 (m, 2 H) 7.43 - 7.56 (m, 1 H) 7.56 - 7.70 (m, 1 H) 8.21 - 8.32 (m, 1 H). LCMS (M+H)⁺ = 455.

Ejemplo 50: 5-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



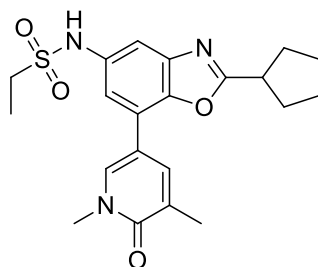
[0340] El compuesto del título (44 mg, 43%) se preparó como un sólido de color canela de una manera similar al paso 5 del Ejemplo 49, excepto que 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona fue sustituido por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0.25 - 0.35 (m, 2 H) 0.47 - 0.57 (m, 2 H) 1.09-1.27 (m, 4 H) 2.00 - 2.07 (m, 3 H) 3.27 - 3.39 (m, 2 H) 3.44 - 3.52 (m, 3 H) 3.72 - 3.87 (m, 4 H) 4.21-4.32 (m, 2 H) 6.55 - 6.63 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 1 H). LCMS (M+H)⁺ = 419.

Ejemplo 51: N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]propano-2-sulfonamida



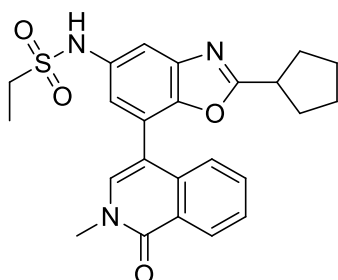
[0341] El compuesto del título (53 mg) se preparó como un sólido de color tostado de una manera similar al paso 5 del Ejemplo 47, excepto que el cloruro de propano-2-sulfonilo se sustituyó por cloruro de etilsulfonilo. LCMS (M+H)⁺ = 402.

Ejemplo 52: N-[2-ciclopentil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida



[0342] El compuesto del título (16 mg) se preparó como un sólido de color canela de una manera similar al Ejemplo 47, excepto que el cloruro de ciclopentanocarbonilo se sustituyó por cloruro de ciclopropano-carbonilo en el paso 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1.17 - 1.24 (m, 3 H) 1.61 - 1.82 (m, 4 H) 1.90 - 2.02 (m, 2 H) 2.04 - 2.16 (m, 5 H) 3.05 - 3.13 (m, 2 H) 3.40 - 3.50 (m, 1 H) 3.55 - 3.59 (m, 3 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.72 - 7.76 (m, 1 H) 8.07 - 8.12 (m, 1 H) 9.61 - 9.93 (m, 1 H). LCMS (M+H)⁺ = 416.

Ejemplo 53: N-[2-ciclopentil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida

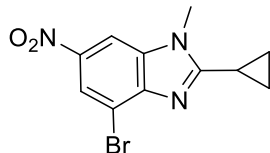


[0343] El compuesto del título (42 mg) se preparó como un sólido de color canela de una manera similar al Ejemplo 47, excepto que el cloruro de ciclopentanocarbonilo se sustituyó por cloruro de ciclopropano-carbonilo en el paso 1 y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona fue sustituido por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona en el paso 3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1.18 - 1.29 (m, 3 H) 1.54 - 1.74 (m, 4 H) 1.79 - 1.93 (m, 2 H)

1.94 - 2.06 (m, 2 H) 3.08 - 3.19 (m, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.31 - 8.39 (m, 1 H) 9.86 - 9.94 (bs, 1 H). LCMS (M+H)⁺ = 452.

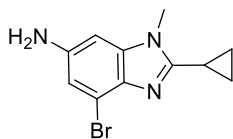
Ejemplo 54: N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-metilbencimidazol-5-il]etanosulfonamida

Paso 1: 4-bromo-2-ciclopropil-1-metil-6-nitrobencimidazol



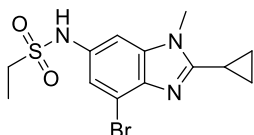
[0344] Se trató una mezcla de 4-bromo-2-ciclopropil-6-nitro-1H-benzimidazol (732 mg, 2.6 mmol) y K₂CO₃ (1.07 g, 7.8 mmol) agitado a temperatura ambiente en DMF (8.6 ml) en atmósfera de nitrógeno con MeI 517 mg, 3.6 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos antes de agitar a ta durante 13 h. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (10 a 100%) en DCM para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 85%) como un sólido rojo. LCMS (M+H)⁺ = 297.

Paso 2: 7-bromo-2-ciclopropil-3-metilbencimidazol-5-amina



[0345] Se disolvió 4-bromo-2-ciclopropil-1-metil-6-nitrobencimidazol (317 mg, 1.07 mmol) en una mezcla de THF (3 ml), MeOH (3 ml) y agua (1.1 ml) y se trató con Hierro (181 mg, 5.4 mmol) y NH₄Cl (144 mg, 2.7 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite; el filtrado se dividió entre agua y EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (260 mg, 91%) en forma de un sólido de color canela. LCMS (M+H)⁺ = 266.

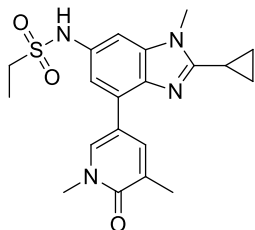
Paso 3: N-(7-bromo-2-ciclopropil-3-metilbencimidazol-5-il)etanosulfonamida



[0346] Se añadió cloruro de etilsulfonilo (111 µl, 1.2 mmol) a una solución de 7-bromo-2-ciclopropil-3-metilbencimidazol-5-amina (260 mg, 0.98 mmol) y piridina (500 µl) en DCM (5 ml) agitado a 0 °C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h, se trató con HCl 1N (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

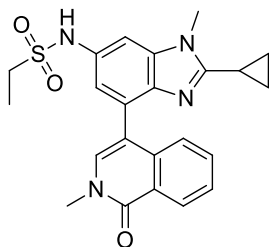
usando un gradiente de EtOAc (0 a 70%) en DCM para proporcionar el compuesto del título (279 mg, 80%) como un sólido blanquecino. LCMS (M+H)⁺ = 359.

Paso 4: N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-metilbencimidazol-5-il]etanosulfonamida



[0347] Una mezcla de N-(7-bromo-2-ciclopropil-3-metilbencimidazol-5-il) etanosulfonamida (60 mg, 0.17 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona (41 mg, 0.17 mmol), K₃PO₄ (91 mg, 0.42 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 10%) en dioxano/ H₂O (1 ml / 120 µl) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El vial sellado se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón corto de celite; el tapón de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un residuo de color tostado. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 44%) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 401.

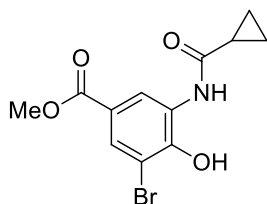
Ejemplo 55: N-[2-ciclopropil-3-metil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)bencimidazol-5-il]etanosulfonamida



[0348] El compuesto del título (42 mg, 59%) se preparó como un sólido blanco de una manera similar al paso 4 del Ejemplo 54, excepto que el 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona se sustituyó por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0.76 - 0.88 (m, 2 H) 0.92 - 1.03 (m, 2 H) 1.18 - 1.27 (m, 3 H) 2.12 - 2.26 (m, 1 H) 3.05 - 3.16 (m, 3 H) 3.58 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.52 (s, 3 H) 8.29 - 8.35 (m, 1 H) 9.64 - 9.75 (m, 1 H). LCMS (M+H)⁺ = 437.

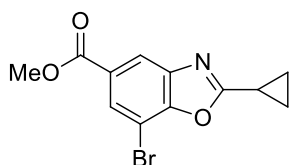
Ejemplo 56: 5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

Paso 1: 3-bromo-5-(ciclopropanocarbonilamino)-4-hidroxibenzoatodemetilo



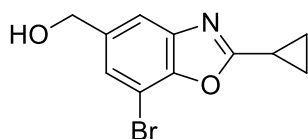
[0349] El compuesto del título (690 mg, 92%) se preparó como un sólido amarillo claro de una manera similar al paso 1 del Ejemplo 47 excepto que el 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo fue sustituido por 2-amino-6- cloro-4-nitrofenol. . LCMS (M+H)⁺ = 315.

Paso 2: 7-bromo-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo



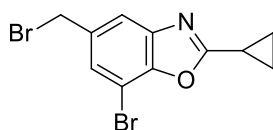
[0350] El compuesto del título (410 mg, 63%) se preparó como un sólido blanco de una manera similar al paso 2 del Ejemplo 47 excepto que el 3-bromo-5-(ciclopropanocarbonilamino) -4-hidroxibenzoato de metilo fue sustituido por N- (3-cloro-2-hidroxi-5-nitrofenil) ciclopropanocarboxamida. LCMS (M+H)⁺ = 297

Paso 3: (7-bromo-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-il) metanol



[0351] Se añadió gota a gota una solución de DIBAL en hexanos (1.0 M, 3.4 ml, 3.4 mmol) durante 7 minutos a una solución enfriada con hielo de 7-bromo-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (404 mg , 1.36 mmol) en THF (6.8 ml). Después de 15 min, el baño de hielo se eliminó y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la reacción se enfrió a 0°C y se trató con una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (8 ml). Después de agitar vigorosamente la mezcla durante 30 minutos, se diluyó con agua (5 ml) y se evaporó para eliminar THF. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 a 100%) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 68%) en forma de un sólido de color canela. LCMS (M+H)⁺ = 269.

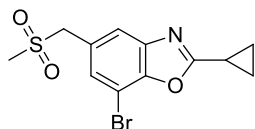
Paso 4: 7-bromo-5-(bromometil)-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol



[0352] Se trató una solución 0.15 M de (7-bromo-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-il) metanol (248 mg, 0.93 mmol) en DCM agitada a 0°C en atmósfera de nitrógeno con PBr₃ (87 µl, 0.93 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se dejó en

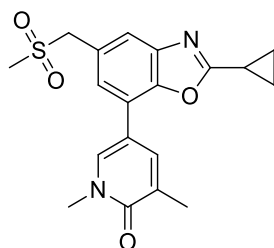
agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (10 a 100%) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 46%) en forma de un sólido de color canela. LCMS (M+H)⁺ = 332.

Paso 5: 7-bromo-2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol



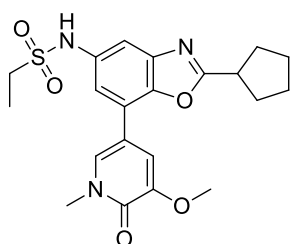
[0353] Se trató una solución 0.4 M de 7-bromo-5-(bromometil)-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol (32 mg, 0.1 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno con metanosulfonato sódico (85%, 40 mg, 0.4 mmol). Después de calentar la mezcla a 50°C durante 3 horas, se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se trató con agua (3 ml), se sonicó durante 2 minutos y se filtró; la torta del filtro se lavó con agua (5 ml) y hexanos (5 ml) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 99%) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 331.

Paso 6: 5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



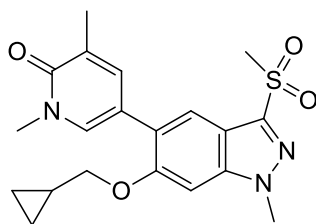
[0354] Una mezcla de 7-bromo-2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol (30 mg, 0.1 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (22 mg, 0.1 mmol), K₃PO₄ (50 mg, 0.25 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (7 mg, 10%) en dioxano/H₂O (600 µl / 50 µl) se burbujeó con nitrógeno durante 7 minutos. El vial sellado se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón corto de celite; el tapón de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color tostado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de MeOH (0 a 5%) en DCM para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 72%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0.78 - 0.94 (m, 4 H) 2.12 (s, 3 H) 2.29 - 2.41 (m, 1 H) 2.91 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 4.52 - 4.63 (m, 2 H) 7.51 - 7.58 (m, 2 H) 7.80 - 7.85 (m, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 1 H). LCMS (M+H)⁺ = 373.

Ejemplo 57: N-[2-ciclopentil-7-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida



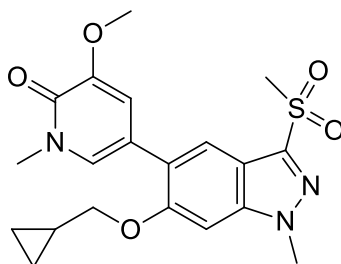
[0355] El compuesto del título (42 mg) se preparó como un sólido rosa de una manera similar al Ejemplo 47 excepto que el cloruro de ciclopentanocarbonilo se substituyó por cloruro de ciclopropano-carbonilo en el paso 1 y 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona fue substituida por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona en el paso 3. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17 - 1.28 (m, 3 H) 1.60 - 1.83 (m, 4 H) 1.91 - 2.03 (m, 2 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 3.04 - 3.15 (m, 2 H) 3.40 - 3.51 (m, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 7.18 - 7.27 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 9.71 - 9.85 (bs, 1 H). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 432$.

Ejemplo 58: 5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0356] Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 29, paso 5 (40 mg, 0.11 mmol), 1,3 dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona (33 mg, 0.13 mmol), K_2CO_3 (46 mg, 0.33 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.01 mmol) en dioxano (6 ml) y H_2O (2 ml) se calentó a 85°C durante 1 hora, se enfrió, se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con DCM (35 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó usando prep-TLC (PE / EtOAc 1: 1) para dar el compuesto del título (21 mg, 46%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.29-1.24 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H). LCMS: 402 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 59: 5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

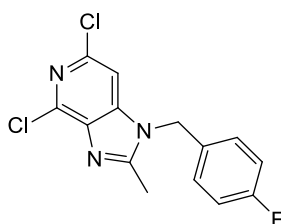


[0357] Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 29, paso 5 (48 mg, 0.13 mmol), 3 metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona

(42 mg, 0,16 mmol), K_2CO_3 (56 mg, 0.41 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 0.01 mmol) en dioxano (6 ml) y H_2O (2 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó usando prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título (26 mg, 46%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.98 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.37-1.31 (m, 1H), 0.73-0.71 (m, 2H), 0.43-0.42 (m, 2H). LCMS: 418 ($M+H^+$).

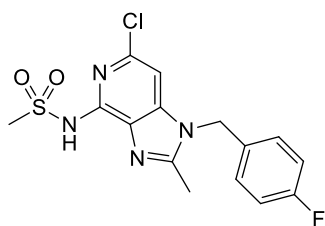
Ejemplo 60: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-ilo]metanosulfonamida

Paso 1: 4,6-dicloro-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridina



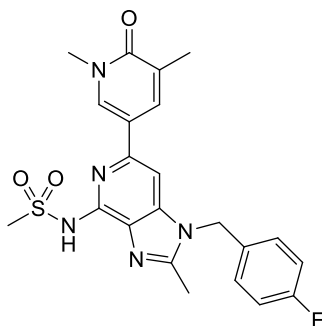
[0358] Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metil-1H-imidazo [4,5-c] piridina (400 mg, 1.99 mmol), K_2CO_3 (414 mg, 3.0 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (454 mg, 2.39 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre agua (50 ml) y DCM (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 5: 1) para dar el compuesto del título (400 mg, 65%) como un sólido marrón. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.90 (s, 1H), 7.29-7.12 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 2.55 (s, 3H). LCMS: 310, 312 ($M+H^+$).

Paso 2: N-[6-cloro-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida



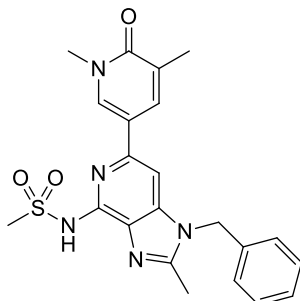
[0359] El compuesto del título del paso 1 (1.0 g, 3.2 mmol), metanosulfonamida (461 mg, 4.9 mmol) (AcO) $_2$ Pd (72 mg, 0.32 mmol), Xantphos (203 mg, 0.35 mmol) y Cs_2CO_3 (1.36 g, 4.16 mmol) en DMF (8 ml) se calentaron en microondas a 120 °C bajo N_2 durante 10 h. La mezcla se dividió entre agua (50 ml) y DCM (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 5: 1) para dar el compuesto del título (318 mg, 27%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.10 (br, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). LCMS: 369 ($M+H^+$).

Paso 3: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-ilo]metanosulfonamida



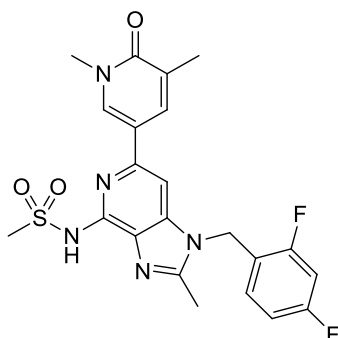
[0360] El compuesto del título del paso 2 (200 mg, 0.54 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona 161 mg, 0.65 mmol), KOAc (159 mg, 1.62 mmol) y dicloro[1,1'-bis (di-tert-butilfosfino) ferroceno]paladioII (35 mg, 0.054 mmol) en DMF/H₂O (5 ml / 1.0 ml) bajo N₂ se calentaron a 100 °C durante la noche, se enfriaron, se filtraron y el filtrado se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó usando prep-TLC (DCM: MeOH = 15: 1) seguido de prep-HPLC para dar el compuesto del título (57 mg, 23%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.70 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS: 456 (M+H⁺).

Ejemplo 61: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilimidazo[4,5c]piridin-4-ilo]metanosulfonamida



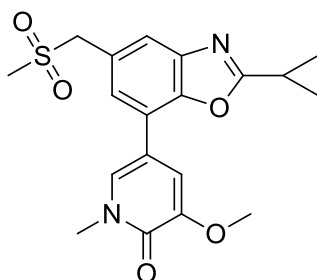
[0361] Se llevó a cabo una síntesis de tres pasos de manera similar a la del Ejemplo 60, excepto que el bromuro de bencilo se sustituyó por el bromuro de 4-fluorobencilo en el paso 1. Después de la purificación, se obtuvo el compuesto del título (52 mg) como un sólido blanco con un rendimiento global del 2% por los tres pasos. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.70 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36-7.12 (m, 5H), 5.53 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS: 438 (M+H⁺).

Ejemplo 62: N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-ilo]metanosulfonamida



[0362] Se llevó a cabo una síntesis de tres pasos de manera similar a la del Ejemplo 60, excepto que el bromuro de 2,4-difluorobencilo se sustituyó por el bromuro de 4-fluorobencilo en el paso 1. Después de la purificación, se obtuvo el compuesto del título (37 mg) como un sólido blanco en 1 % de rendimiento general para los tres pasos. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.66 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39-6.92 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS: 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

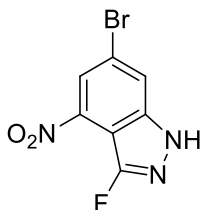
Ejemplo 63: 5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



[0363] El compuesto del título (21 mg) se preparó en forma de un sólido blanco de una manera similar al Ejemplo 56, excepto que el 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridin-2-ona fue sustituida por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridin-2-ona en el paso 6. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.16 - 1.28 (m, 4 H) 2.30 - 2.42 (m, 1 H) 2.86 - 2.99 (s, 3 H) 3.53 - 3.64 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.46 - 4.67 (s, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.84 - 7.90 (m, 1 H). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 389.

Ejemplo 64: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]metanosulfonamida}

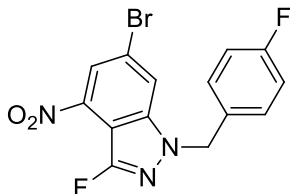
Paso 1: 6-bromo-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol



[0364] A una mezcla de 6-bromo-4-nitro-1H-indazol (3 g, 6.2 mmol) en ACN (30 ml) y CH_3COOH (6 ml) se le añadió Selectfluor (8.76 g, 12.4 mmol) en una porción

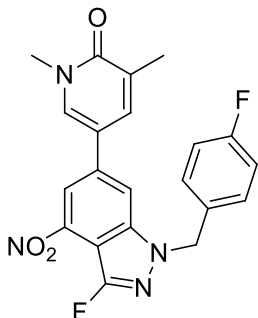
a 25 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 días. Se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 20: 1) y HPLC preparativa al compuesto del título (1.2 g, 37%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.22 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H).

Paso 2: 6-bromo-3-fluoro-1 - [(4-fluorofenil) metil] -4-nitroindazol



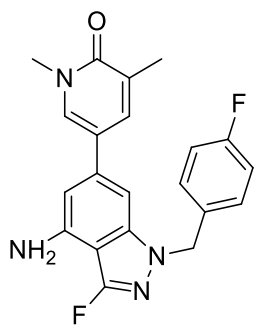
[0365] Al compuesto del título del paso 1 (200 mg, 770 μmol) en THF (3 ml) se añadió NaH (40 mg, 1000 μmol) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 10 minutos antes de la adición de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (190 mg, 1000 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. Luego se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 20: 1) para dar el compuesto del título (220 mg, 78%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 5.43 (s, 2 H).

Paso 3: 5-[3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]-4-nitroindazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



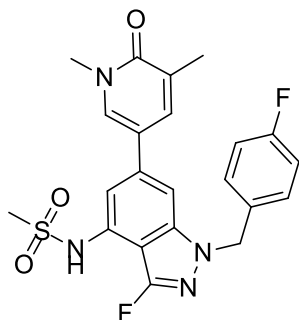
[0366] A una mezcla del compuesto del título del paso 2 (110 mg, 300 μmol) y 1,3 dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (97 mg, 390 μmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (0.5 ml) se añadió K₃PO₄ (127 mg, 600 μmol) y Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 15 μmol) en una porción debajo de N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. Después de enfriar a TA, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 20: 1) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 90%) como un sólido amarillo. LCMS: 411 (M+H)⁺.

Paso 4: 5-[4-amino-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



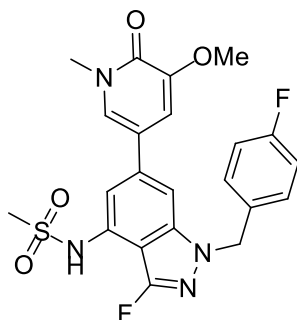
[0367] Al compuesto del título del paso 3 (110 mg, 268 μmol) en EtOH (6 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió NH_4Cl (72 mg, 1.34 mmol) y Fe (75 mg, 1.34 mmol) en una porción bajo N_2 . La reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró, se basificó y se extrajo con DCM (30 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: 381.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 5: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]metanosulfonamida



[0368] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 17, paso 4, sustituyendo 5-[4-amino-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona por 1-bencil-6-bromoindol-4-amina. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.46 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.23-7.24 (m, 2 H), 7.01-7.06 (m, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H). LCMS: 459.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

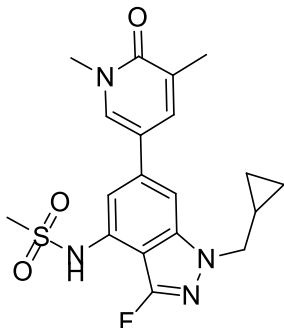
Ejemplo 65: N-[3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]metanosulfonamida



[0369] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona en el paso 3. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34 (s, 1 H), 7.25-7.27 (m, 2 H), 7.17 (d, $J = 2.4$

Hz, 1 H), 7.06-7.08 (m, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H). LCMS: 475.1(M+H⁺).

Ejemplo 66: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluorindazol-4-il]metanosulfonamida

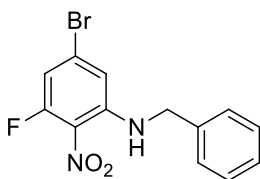


[0370] compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo bromometilciclopropano por 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno en el paso 2.

¹HNMR(CDCl₃,400MHz)δ7.52(s,1H),7.47(s,1H),7.30(s,1H),7.08(s,1H),6.87(s,1H),4.12(d,J=7.2Hz,2H),3.67(s,3H),3.14(s,3H),2.27(s,3H),1.31(m,1H),0.63(m,2H),0.43(m,2H). LCMS:405.0(M+H)⁺.

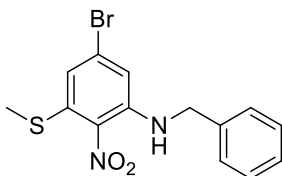
Ejemplo67:5-(3-bencil-2-metil-7-metilsulfonilbencimidazol-5-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona

Paso 1: N-bencil-5-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina



[0371] Se agitó una mezcla de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzoceno (3.00 g, 12.6 mmol), K₂CO₃ (8.7 g, 63 mmol) y bencilamina (1.35 g, 12.6 mmol) en THF (150 ml) a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y DCM (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: DCM = 5: 1) para dar el compuesto del título (3.5 g, 85%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 6.77 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 2H). LCMS: 325; 327 (M+H)⁺.

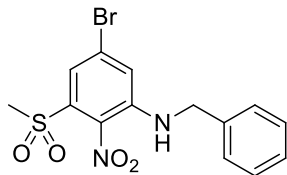
Paso 2: N-bencil-5-bromo-3-metilsulfanil-2-nitroanilina



[0372] A una solución del compuesto del título del paso 1 (750 mg, 2.3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió metanotiolato de sodio (240 mg, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió sobre agua helada (30 ml) y

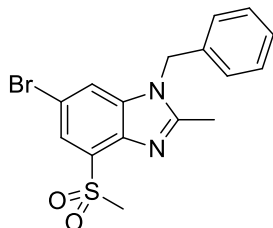
se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: DCM = 5: 1) para dar el compuesto del título (300 mg, 37%) como un sólido. LCMS: 353; 355 (M+H)⁺.

Paso 3: N-bencil-5-bromo-3-metilsulfonil-2-nitroanilina



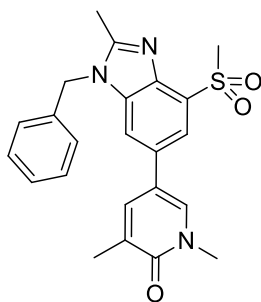
[0373] A una solución del compuesto del título del paso 2 (750 mg, 2.1 mmol) en DCM (70 ml), se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (1.65 mg, 9.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió sobre agua helada (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y solución saturada de NaHCO₃ (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 30: 1) para dar el compuesto del título (820 mg, 85%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 6H), 6.51 (s, 1H), 4.45 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H). LCMS: 402; 404 (M+NH₄)⁺.

Paso 4: 1-bencil-6-bromo-2-metil-4-metilsulfonilbencimidazol



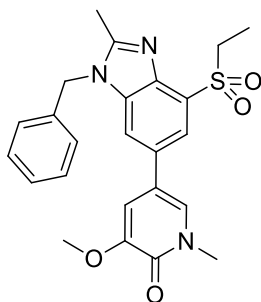
[0374] El compuesto del título del paso 3 (350 mg, 0.9 mmol) se suspendió en MeOH (30 ml) y solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml). Se añadió hierro (300 mg, 5.4 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró luego. El filtrado se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en HCl 5 M (2 ml, 10 mmol) seguido de adición de 2,4-pentanediona (753 mg, 7.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora. Después de enfriar a RT y neutralizar con una solución de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (260 mg, 76%) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LCMS: 379; 381 (M+H)⁺

Paso 5: 5- (3-bencil-2-metil-7-metilsulfonilbencimidazol-5-il) -1,3-dimetilpiridin-2-ona



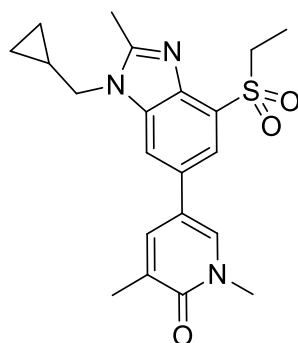
[0375] El compuesto del título forma el paso 4 (100 mg, 0.26 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (90 mg, 0.36 mmol), K_2CO_3 (108 mg, 0.78 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg, 0.054 mmol) en una mezcla de DMF/ H_2O (10 ml / 1 ml) bajo N_2 se calentó a $100^\circ C$ por 3 horas. Después de enfriar a TA, agregar agua y extracción de EtOAc (50 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en gel de sílice (EtOAc / MeOH, 15: 1) para dar el compuesto del título (55 mg, 50%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 422 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 68: 5-(3-bencil-7-etilsulfonil-2-metilbencimidazol-5-il)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



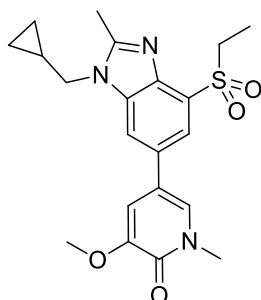
[0376] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 67 sustituyendo el etanotiolato de sodio por el metanotiolato de sodio en el paso 2 y el 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridin-2-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en el paso 5. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 4H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.81 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LCMS: 452 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 69: 5-[3-(ciclopropilmetil)-7-etilsulfonil-2-metilbencimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



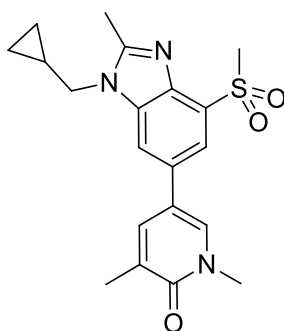
[0377] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 67 sustituyendo ciclopropilmetanamina por bencilamina en el paso 1 y etanotiolato de sodio por metanetiolato de sodio en el paso 2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.55-0.45 (m, 4H). LCMS: 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 70: 5-[3-(ciclopropilmetil)-7-etilsulfonil-2-metilbencimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



[0378] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 67 sustituyendo ciclopropilmetanamina por bencilamina en el paso 1, etanotiolato de sodio por metanetiolato de sodio en el paso 2 y 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona en el paso 5. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.34-1.32 (m, 1H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.54-0.46 (m, 4H). LCMS: 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

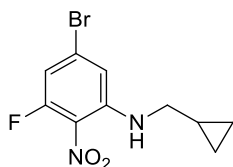
Ejemplo 71: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-metilsulfonilbencimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0379] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 67 sustituyendo ciclopropilmetanamina por bencilamina en el paso 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.34-1.31 (m, 1H), 0.53-0.48 (m, 4H). LCMS: 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

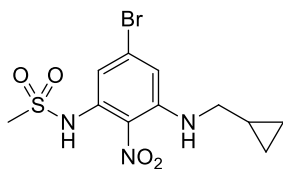
Ejemplo 72: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etoxibencimidazol-4-il]metanosulfonamida

Paso 1: 5-bromo-N-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-2-nitroanilina



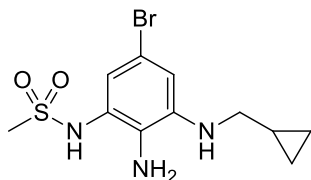
[0380] Se convirtió 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzoceno en el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 67, paso 1, excepto que la ciclopropilmetilamina se sustituyó por bencilamina.

Paso 2: N-[5-bromo-3-(ciclopropilmetilamino)-2-nitrofenil]metanosulfonamida



[0381] A metanosulfonamida (1.32 g, 13.9 mmol) en DMF (40 ml) se añadió t-BuOK (1.09 g, 9.7 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió el compuesto del título del paso 1 (2.0 g, 6.9 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en agua helada (50 ml), se ajustó a pH 6-7 con ácido acético y se extrajo con EA (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo rojo que luego se trituró con éter (30 ml). El sólido amarillo que quedó se secó para dar el compuesto del título (1,1 g, 44%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.81 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.14-3.04 (m, 5H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.50-0.44 (m, 2H), 0.27-0.21 (m, 2H). LCMS: 364, 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

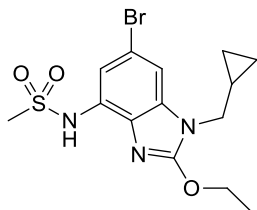
Paso 3: N-[2-amino-5-bromo-3-(ciclopropilmetilamino)fenil]metanosulfonamida



[0382] Al compuesto del título del paso 2 (850 mg, 2.34 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y Fe (655 mg, 11.7 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora y luego se filtró. Los sólidos eliminados por filtración se lavaron con EA, y se añadió agua al filtrado combinado y a los lavados. Se llevó a cabo la extracción de EA (40 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 ,

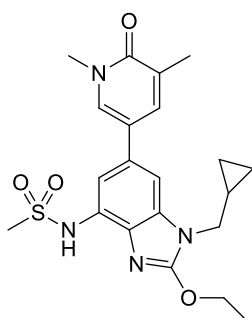
se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (690 mg, 88%) como un sólido amarillo. LCMS: 334, 336 (M+H⁺).

Paso 4: N-[6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-bencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0383] Al compuesto del título del paso 3 (150 mg, 0.45 mmol) en AcOH (4 ml) se añadió tetraetilortocarbonato (259 mg, 1.35 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 0.5 h, se enfrió, se diluyó con agua, se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EA (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 2: 1) para dar el compuesto del título (75 mg, 43%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.55 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.52-0.36 (m, 4H). LCMS: 388, 390 (M+H⁺).

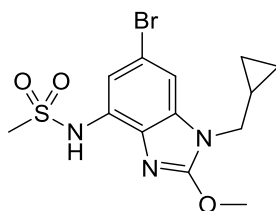
Paso 5: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etoxibencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0384] El compuesto del título del paso 4 (75 mg, 0.19 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona (58 mg, 0.23 mmol), K₂CO₃ (79 mg, 0.57 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.019 mmol) en dioxano/H₂O (9 ml / 3 ml) bajo N₂ se calentaron a 85°C para 3 horas. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se trituró con EA/éter (3 ml / 20 ml). El sólido blanco que quedaba se secó para dar el compuesto del título (48 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.57 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31-1.28 (m, 1H), 0.51-0.42 (m, 4H). LCMS: 431 (M+H⁺).

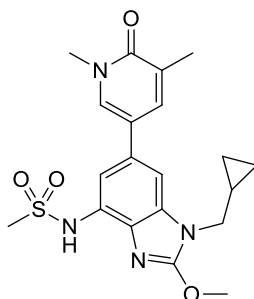
Ejemplo 73: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibencimidazol-4-il]metanosulfonamida

Paso 1: N-[6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metoxibencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0385] Al compuesto del título del Ejemplo 72, paso 3 (200 mg, 0.60 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió tetrametilortocarbonato (245 mg, 1.8 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 0.5 h, se enfrió, se diluyó con agua, se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EA (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 2: 1) para dar el compuesto del título (130 mg, 58%) como un sólido blanco. LCMS: 374, 376 (M+H⁺).

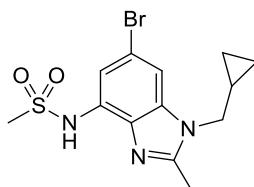
Paso 2: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0386] El compuesto del título del paso 1 (130 mg, 0.35 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona 104 mg, 0.41 mmol), K₂CO₃ (145 mg, 1.05 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0.035 mmol) en dioxano/H₂O (12 ml / 4 ml) en N₂ se calentaron a 85 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se trituró con EA (5 ml). El sólido blanco que quedaba se secó para dar el compuesto del título (69 mg, 48%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.38 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.30-1.29 (m, 1H), 0.50-0.41 (m, 4H). LCMS: 417 (M+H⁺).

Ejemplo 74: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida

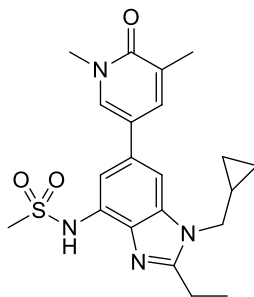
Paso 1: N-[6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-etilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0387] Al compuesto del título del Ejemplo 72, paso 3 (150 mg, 0.45 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió trietilorthopropionate (238 mg, 1.35 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 0.5 h, se enfrió, se diluyó con agua, se neutralizó con solución acuosa

saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EA (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 2: 1) para dar el compuesto del título (80 mg, 48%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95-2.88 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23-1.18 (m, 1H), 0.51-0.39 (m, 4H). LCMS: 372, 374 ($\text{M}+\text{H}^+$).

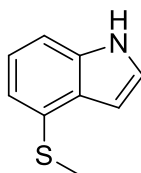
Paso 2: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0388] El compuesto del título del paso 1 (80 mg, 0.22 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (64 mg, 0.26 mmol), K_2CO_3 (89 mg, 0.65 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16 mg, 0.022 mmol) en dioxano/ H_2O (9 ml / 3 ml) bajo N_2 se calentaron a 85°C durante 3 hora. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante prep-TLC (DCM: MeOH: 20:1) para dar el compuesto del título (23 mg, 25%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.57 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31-1.28 (m, 1H), 0.51-0.42 (m, 4H) LCMS: 415 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 75: 5- (1-etil-4-metilsulfonilindol-2-il) -1,3-dimetilpiridin-2-ona

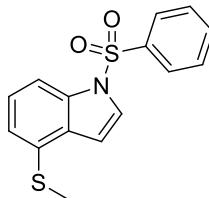
Paso 1: 4-metilsulfanil-1H-indol



[0389] A una solución de 4-bromo-1H-indol (8.0 g, 41 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (50%, 3.6 g, 90 mmol) a 0°C . Veinte minutos más tarde, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió t-BuLi (1.3 M en THF, 63 ml) gota a gota bajo nitrógeno. Después de treinta minutos, se añadió gota a gota una disolución de disulfuro de dimetilo (7.7 g, 82 mmol) en THF (10 ml) a -78°C . Treinta minutos después, la reacción se vertió sobre agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / éter de petróleo, 0-10%) para dar

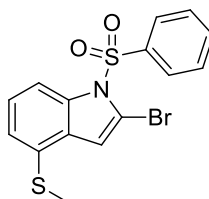
el producto del título (3.7 g, 56%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.25 (brs, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 2.59 (s, 3H). LCMS: 164 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 2: 1- (bencenosulfonil) -4-metilsulfanilindol



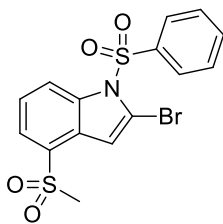
[0390] A una solución del compuesto del título del paso 1 (3.6 g, 22 mmol) en DMF seca (100 ml) enfriada con un baño de hielo se añadió NaH (60%, 1.3 g, 33 mmol). La mezcla se agitó durante treinta minutos. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (5.8 g, 33 mmol) gota a gota a 0°C y la reacción se agitó durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla se vertió sobre agua con hielo y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (4.6 g, 70%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H). LCMS: 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 3: 1- (bencenosulfonil) -2-bromo-4-metilsulfanilindol



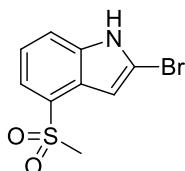
[0391] A una solución de los compuestos del título del paso 2 (1.6 g, 5.2 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió LDA (2.0 M en THF, 3.9 ml, 7.8 mmol) bajo nitrógeno a -78°C. La reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (2.6 g, 7.9 mmol) en THF seco (10 ml) a la misma temperatura durante 20 minutos y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió lentamente sobre NH_4Cl acuoso (50 ml) enfriada con un baño de hielo. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo, 5: 1) para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (1.3 g, 65%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.50 (s, 3H). LCMS: 382; 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 4: 1- (bencenosulfonil) -2-bromo-4-metilsulfonilindol



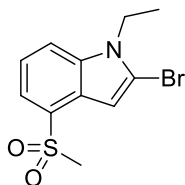
[0392] Una solución del compuesto del título del paso 3 (1.3 g, 4.3 mmol) y 3 ácido cloroperoxibenzoico (85%, 2.2 g, 11 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido de la adición de NaHSO₃ acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.17 g, 66%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 3.06 (s, 3H). LCMS: 431; 433 (M+NH₄)⁺.

Paso 5: 2-bromo-4-metilsulfonil-1H-indol



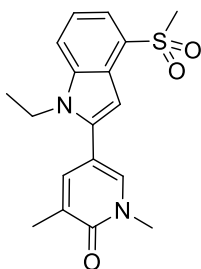
[0393] A una solución del compuesto del título del paso 4 (1.17 g, 2.8 mmol) en THF (30 ml) se añadió hidróxido de sodio (124 mg, 3.1 mmol). La mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con hidrógeno carbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como sólido (550 mg, 71%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.11 (s, 3H). LCMS: 274; 276 (M+H)⁺.

Paso 6: 2-bromo-1-etil-4-metilsulfonilindol



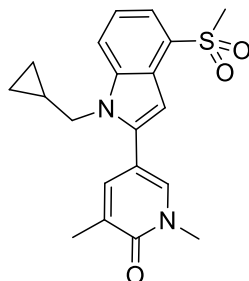
[0394] Se agitó a TA durante 2 horas una mezcla del compuesto del título del paso 5 (200 mg, 0.7 mmol), yodoetano (125 mg, 0.8 mmol) y carbonato de potasio (300 mg, 2.17 mmol) en DMF (5 ml). Se agregaron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo, 3: 1) para dar el compuesto del título (147 mg, 67%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.317 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 302; 304 (M+H)⁺.

Paso 7: 5- (1-etil-4-metilsulfonilindol-2-il) -1,3-dimetilpiridin-2-ona



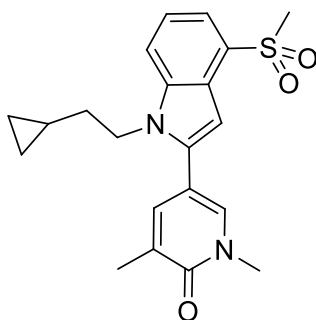
[0395] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, paso 2, sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona y 2-bromo-1-etil-4-metilsulfonilindol por 6-bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol-1,1-dióxido. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.94 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.30 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: 345.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 76: 5-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



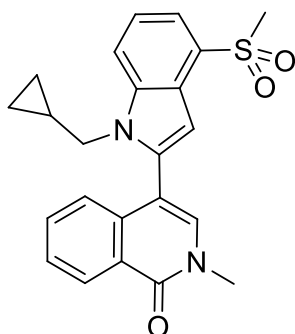
[0396] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 75 sustituyendo bromuro de ciclopropano por yodoetano en el paso 6. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.0 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.21 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.21 (m, 2H). LCMS: 371.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 77: 5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0397] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 75 sustituyendo el iodoetano por 2-yodoetilciclopropano en el paso 6. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.95 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.51 (m, 2H), 0.44 (m, 1H), 0.26 (m, 2H), -0.12 (m, 2H). LCMS: 385.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

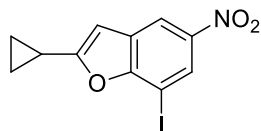
Ejemplo 78: 4-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



[0398] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 76 sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 1,3 dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.29 (m, 2H), 0.10 (m, 2H). LCMS: 407.05 (M+H) $^+$.

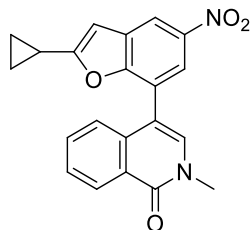
Ejemplo 79: N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida

Paso 1: 2-ciclopropil-7-yodo-5-nitro-1-benzofurano



[0399] Una solución de 2,6-diiodo-4-nitrofenol (10 g, 25.6 mmol), etinilciclopropano (1.9 g, 28.8 mmol) y Cu_2O (1.9 mg, 13.2 mmol) en 100 ml de piridina seca fue sometida a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 1 L de agua y se agitó durante 10 minutos. La mezcla resultante se filtró. La torta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (0-20%) para dar el compuesto del título (6.6 g, rendimiento del 78%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 4H).

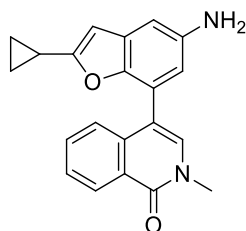
Paso 2: 4-(2-ciclopropil-5-nitro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona



[0400] A una mezcla de 2-ciclopropil-7-yodo-5-nitro-1-benzofurano (200 mg, 0.61 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (101 mg, 0.67 mmol) y Na_2CO_3 (120 mg, 1.22 mmol) en DMF/ H_2O (12 ml / 3 ml) bajo N_2 se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23 mg). La mezcla de reacción se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Se agregaron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de

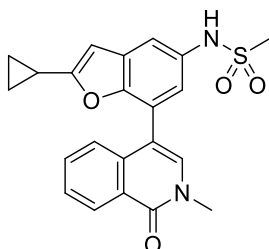
petróleo / acetato de etilo, 4: 1) para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 58% de rendimiento). LCMS: 378(M+18)⁺.

Paso 3: 4- (5-amino-2-ciclopropil-1-benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1-ona



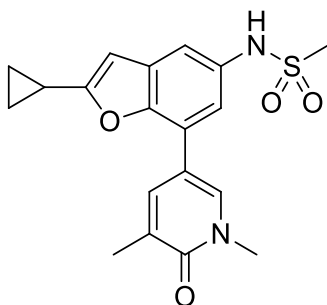
[0401] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 32, paso 2, sustituyendo la 4-(2-ciclopropil-5-nitro-1-benzofuran-7-il) -2-metilisoquinolin-1-ona por 6-bromo-4-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-nitrobencimidazol. LCMS: 331(M+18)⁺.

Paso 4: N- [2-ciclopropil-7- (2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il) -1-benzofuran-5-il] metanosulfonamida



[0402] A una solución del compuesto del título del paso 3 (100 mg, 0.30 mmol) y piridina (64 mg, 0.90 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (34 mg, 0.30 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1.5 horas. Se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con HCl 1 N (10 ml), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título (12.6 mg, 10%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.81-1.85 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H). LCMS: 409(M+1)⁺.

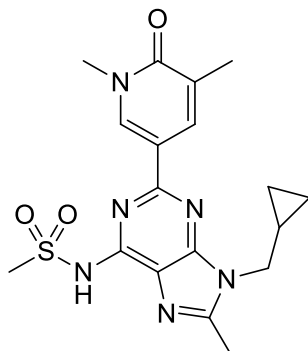
Ejemplo 80: N- [2-ciclopropil-7- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -1-benzofuran-5-il] metanosulfonamida



[0403] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 79 sustituyendo 1,3-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-ona para 2 metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona en el paso

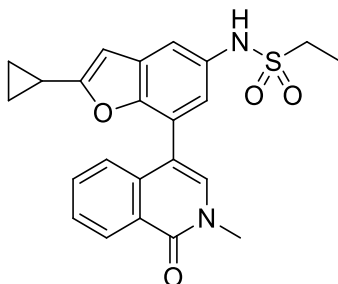
2. . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.11-0.94 (m, 4H). LCMS: 373(M+1) $^+$.

Ejemplo 81: N-[9-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-8-metilpurin-6-il]metanosulfonamida



[0404] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 22 sustituyendo bromometilciclopropano por 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno en el paso 1.

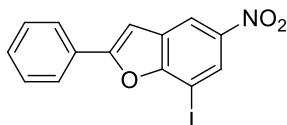
Ejemplo 82: N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida



[0405] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 79 sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.44 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.19 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.95-0.91 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H). LCMS: 423(M+1) $^+$.

Ejemplo 83: N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida

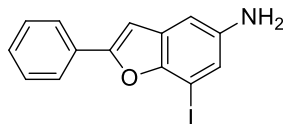
Paso 1: 7-yodo-5-nitro-2-fenil-1-benzofurano



[0406] A una solución de 2,6-diiodo-4-nitrofenol (1.0 g, 2.6 mmol) y etinilbenceno (265 mg, 2.6 mmol) en piridina (15 ml) se añadió Cu_2O (186 mg, 1.3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo bajo N_2 durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La

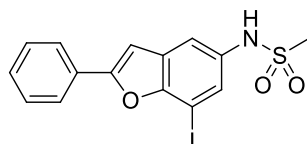
capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / PE, 0-20%) para dar el compuesto del título (0.6 g, 63%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 3H).

Paso 2: 7-yodo-2-fenil-1-benzofuran-5-amina



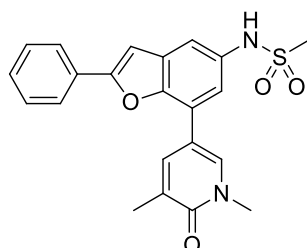
[0407] A una mezcla del compuesto del título del paso 1 (400 mg, 1.1 mmol) y Fe (184 mg, 3.3 mmol) en metanol (5 ml) se añadió NH_4Cl acuoso saturado (176 mg, 3.3 mmol) y agua (2 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) seguido de filtración. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (154 mg, 42%) como un sólido que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 3: N-(7-yodo-2-fenil-1-benzofuran-5-il)metanosulfonamida



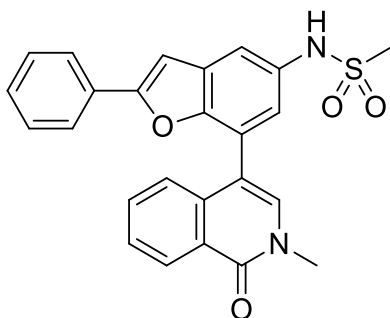
[0408] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 79, paso 4, sustituyendo 7-yodo-2-fenil-1-benzofuran-5-amina por 4-(5-amino-2-ciclopropil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.52-7.41 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.52 (brs, 1H), 3.02 (s, 3H).

Paso 4: N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida



[0409] A una mezcla del compuesto del título del paso 3 (30 mg, 0.09 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (27 mg, 0.11 mmol) y KOAc (27 mg, 0.28 mmol) en DMF (3 ml) se añadió dicloro [1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]paladioII (3 mg) en N_2 . La reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se filtró. La torta se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo/éter de petróleo = 2: 1) para dar el compuesto del título (15 mg, 41%). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 3H), 7.45-7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LCMS: 409(M+1) $^+$.

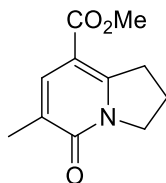
Ejemplo 84: N-[7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida



[0410] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 83 sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en el paso 4. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 6H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.05 (s, 3H). LCMS: 445($\text{M}+1$) $^+$.

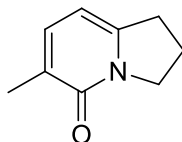
Ejemplo 85: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona

Paso 1: 6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizina-8-carboxilato de metilo



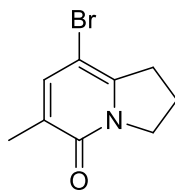
[0411] A 5-oxo-6((trifluorometil) sulfoniloxi)-1,2,3-trihidroindolizina-8-carboxilato de metilo (170 mg, 0.50 mmol), preparado como se describe previamente (Padwa et al., 64 J. Org. Chem 8648 (1999)), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7 mg, 0.01 mmol) y Na_2CO_3 (105 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) se añadió ácido metilborónico (45 mg, 0.75 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h, se enfrió, se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 10: 1 a 5: 1) para dar el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 87%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.77 (s, 1 H), 4.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H). LCMS: 208 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 2: 6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



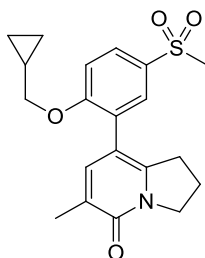
[0412] El compuesto del título del paso 1 (60 mg, 0.29 mmol) en HBr acuoso al 48% (4 ml) se agitó a 170°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y los componentes volátiles se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título (40 mg) como un sólido amarillo que se llevó a cabo sin purificación. LCMS: 150 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 3: 8-bromo-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



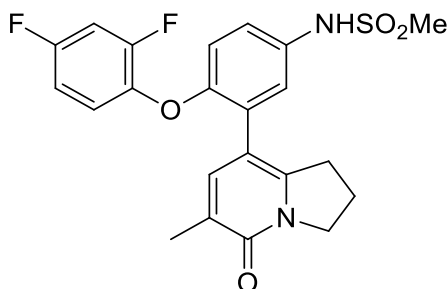
[0413] Al compuesto del título del paso 2 (combinado con material de preparaciones anteriores) (220 mg, 1.47 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió NBS (262 mg, 1.47 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (300 mg, rendimiento del 89%) como un sólido gris que se transportó sin purificación. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.36 (s, 1 H), 3.96 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (m, 2 H).

Paso 4: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



[0414] Al compuesto del título del paso 3 (50 mg, 0.22 mmol) y 2- [2-(ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (78 mg, 0.22 mmol) en dioxano (4 ml) y H₂O (0.4 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol) y K₃PO₄ (103 mg, 0.49 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h, se enfrió, se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1: 1 ~ 1: 1) seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 37%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (q, J= 6.4 Hz, 1 H), 7.75 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.91 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.17-2.22 (m, 5 H), 1.20-1.26 (m, 1 H), 0.63-0.68 (m, 2 H), 0.33(d, J = 4.8 Hz, 2 H). LCMS: 374 (M+H⁺).

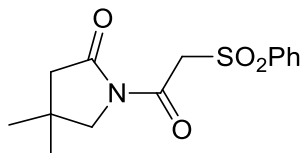
Ejemplo 86: N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizin-8-il) fenil] metanosulfonamida



[0415] Al compuesto del título del Ejemplo 85, paso 3 (40 mg, 0.18 mmol) y N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil] metanosulfonamida (111 mg, 0.26 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H₂O (0.3 ml) se añadió K₃PO₄ (74 mg, 0.35 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ mg, 0.01 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h, se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1: 1 ~ 1: 1) seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título (27.26 mg, rendimiento del 38%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1 H), 6.91-6.98 (m, 2 H), 6.75-6.87 (m, 2 H), 4.31 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.12 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H). LCMS: 447 (M+H⁺).

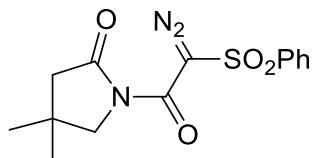
Ejemplo 87: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona

Paso 1: 1-[2-(bencenosulfonil) acetil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona



[0416] Se añadió ácido fenilsulfonilacético (9.50 g, 47.45 mmol) en tolueno (80 ml) (COCl)₂ (6.02 g, 47.45 mmol) que contenía DMF (0.3 g, 4.75 mmol) a 20°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 20 ° C durante 1 hora y luego se concentró al vacío para eliminar el exceso (COCl)₂. Se añadió tolueno (80 ml) al residuo/cloruro de ácido en bruto, y esta solución se añadió a 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (4.30 g, 37.96 mmol) en tolueno (80 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 8 h, se enfrió, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 5: 1 ~ 1: 1) para dar el compuesto del título (11 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 2.41 (s, 2 H), 1.17 (s, 6 H).

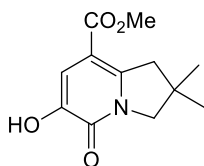
Paso 2: 1-[2-(bencenosulfonil) -2-diazoacetil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona



[0417] El compuesto del título del paso 1 (10 g, 33.86 mmol) y Et₃N (8.76 g, 86.57 mmol) en CH₃CN (100 ml) se agitaron a 0 ° C bajo N₂. Después de 30 min, se añadió p-acetamidofenilsulfonilazida (10 g, 41.63 mmol). La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 12 h, luego se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (120 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 5: 1 ~ 3: 1) para dar el compuesto del título (9 g, rendimiento del 82%) como un sólido amarillo. ¹H NMR

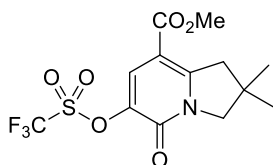
(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.66 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 2.38 (s, 2 H), 1.15 (s, 6 H).

Paso 3: 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizina-8-carboxilato de metilo



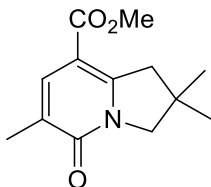
[0418] Al compuesto del título del paso 2 (5.00 g, 15.56 mmol) y acrilato de metilo (6.70 g, 77.80 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió Rh₂(OAc)₄ (69 mg, 155.6 μ mol) a TA bajo N₂. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 3: 1 ~ 1: 1) para dar el compuesto del título (1.50 g, 41% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 4: 2,2-dimetil-5-oxo-6-(trifluorometilsulfonilo)-1,3-dihidroindolizina-8-carboxilato de metilo



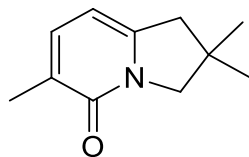
[0419] Al compuesto del título del paso 3 (1.50 g, 6.32 mmol) en DCM (30 ml) se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (4.52 g, 12.64 mmol) y Et₃N (1.28 g, 12.64 mmol) a TA bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 10: 1 ~ 5: 1) para dar el compuesto del título (1 g, rendimiento del 42%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (s, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.37 (s, 2 H), 1.26 (s, 6 H). LCMS: 370 (M+H⁺).

Paso 5: 2,2,6-trimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizina-8-carboxilato de metilo



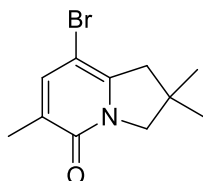
[0420] Al compuesto del título del paso 4 (170 mg, 0.46 mmol) en THF (5 ml) y H₂O (0.5 ml) se añadió ácido metilborónico (90 mg, 1.5 mmol), Na₂CO₃ (106 mg, 1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h, se enfrió, se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 10: 1) para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 37%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.75 (s, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.29 (s, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.23 (s, 6 H). LCMS: 236 (M+H⁺).

Paso 6: 2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona



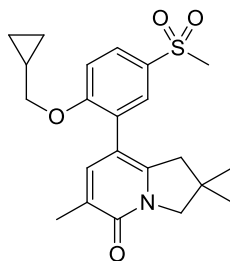
[0421] El compuesto del título del paso 5 (250 mg, 1.21 mmol) en HBr acuoso al 48% (5 ml) se agitó a 170°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y los componentes volátiles se eliminaron al vacío a 45 ° C para dar el compuesto del título (160 mg) como un sólido amarillo que se llevó a cabo sin purificación. LCMS: 178 (M+H⁺).

Paso 7: 8-bromo-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona



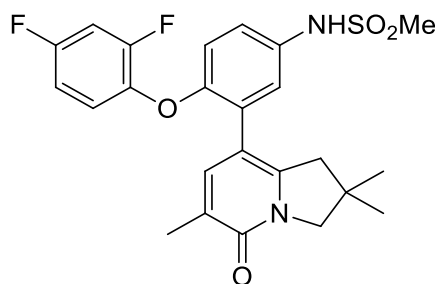
[0422] Al compuesto del título del paso 6 (30 mg, 0.17 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió NBS (30 mg, 0.17 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con agua y se extrajo con EA (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 77%) como un sólido amarillo que se llevó a cabo sin purificación. LCMS: 256, 258 (M+H⁺).

Paso 8: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona



[0423] Al compuesto del título del paso 7 (35 mg, 0.14 mmol) y 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (48 mg, 0.14 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H₂O (0.3 ml) se añadió K₃PO₄ (58 mg, 0.27 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.01 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h, se enfrió, se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1:1 ~ 0:1) seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, 36% rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.00(s, 2 H), 3.91(d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 2.79 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.24 (m, 1 H), 1.20 (s, 6 H), 0.64 (m, 2 H), 0.31 (q, J = 5.6 Hz, 2 H). LCMS: 402 (M+H⁺).

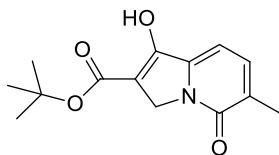
Ejemplo 88: N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2,2,6-trimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizin-8-il)fenil] metanosulfonamida



[0424] Al compuesto del título del Ejemplo 87, paso 7 (50 mg, 0.20 mmol) y N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil] metanosulfonamida (125 mg, 0.29 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (0.5 ml) se añadió K₃PO₄ (82 mg, 0.39 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (7 mg, 0.01 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h, luego se enfrió, se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1: 1) seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento 11%) como un marrón sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (s, 1 H), 7.13-7.16 (m, 2 H), 6.90 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.17 (s, 6 H). LCMS: 475 (M+H⁺).

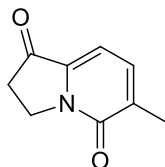
Ejemplo 89: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizina-5-ona

Paso 1: 1-hidroxi-6-metil-5-oxo-3H-indolizina-2-carboxilato de terc-butilo



[0425] Utilizando modificaciones de procedimientos descritos anteriormente (Henegar y Baughman, 40 J. Heterocyclic Chem. 601 (2003)), 5-metil-6-oxo-1H-piridina-2-carboxilato de metilo (1.0 g, 6.0 mmol), Cs₂CO₃ (3.9 g, 12 mmol) y acrilato de t-butilo (7.7 g, 60 mmol) en DMSO (50 ml) se calentaron a 65 ° C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió HCl 0.5 M (60 ml) de modo que la temperatura interna permaneció <15°C. El sólido resultante se recogió y se lavó con PE (polietileno) y luego se disolvió en DCM. Después del lavado con salmuera, la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad a vacío para dar el compuesto del título (1.4 g, 88%) como un sólido blanco que se llevó a cabo sin purificación. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 9H). LCMS: 264 (M+H⁺).

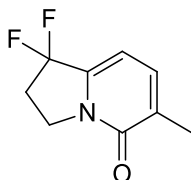
Paso 2: 6-metil-2,3-dihidroindolizina-1,5-diona



[0426] El compuesto del título del paso 1 (250 mg, 0.95 mmol) y TFA (0.45 ml) en tolueno (18 ml) se calentaron a 75 °C durante 24 horas. Después de enfriar, los

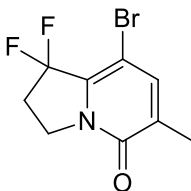
componentes volátiles se eliminaron al vacío. Se añadió tolueno (20 ml), y nuevamente los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (PE / EA 1:1) dio el compuesto del título (130 mg, 84%) como un sólido marrón. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H). LCMS: 164 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 3: 1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona



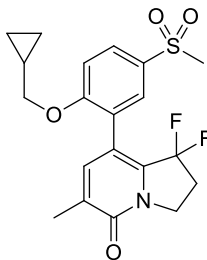
[0427] Al compuesto del título del paso 2 (150 mg, 0.92 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DAST (1.09 ml, 9.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se vertió sobre hielo y NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml). El trabajo de extracción de DCM (40 ml x 2) dio un residuo que se purificó usando TLC preparativa (PE: EA 3:1) para dar el compuesto del título (68.0 mg, 40%) como un aceite marrón. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). LCMS: 186 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 4: 8-bromo-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona



[0428] Se añadió lentamente una solución de bromo 1 M en AcOH (0.38 ml) al compuesto del título del paso 3 (68 mg, 0.37 mmol) en AcOH (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y luego se vertió en agua. El trabajo de extracción de DCM (40 ml x 2) dio un residuo que se purificó usando TLC preparativa (PE / EA 1:1) para dar el compuesto del título (70.0 mg, 72%) como un aceite marrón. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 3H).

Paso 5: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona

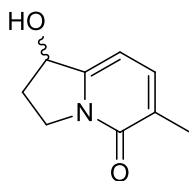


[0429] El compuesto del título del paso 4 (40 mg, 0.152 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (64 mg, 0.18 mmol), K_2CO_3 (63 mg, 0.46 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11.1 mg, 0.015 mmol) en DMF

/ H₂O (2 mL / 0.5 mL) fueron purgados con N₂ y calentados con microondas a 120 ° C durante 2 horas. La filtración y el trabajo de extracción con DCM del filtrado dieron un residuo que se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título (17 mg, 27%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92(dd, *J* = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.8Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.20-1.17 (m, 1H), 0.62-0.57 (m, 2H), 0.33-0.27 (m, 2H). LCMS: 410 (M+H⁺).

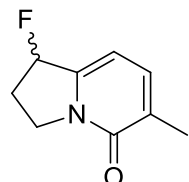
Ejemplo 90: (±)-8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona

Paso 1: (±)-1-hidroxi-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



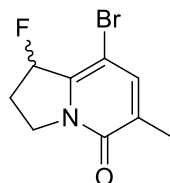
[0430] El compuesto del título del Ejemplo 89, paso 2 (150 mg, 0.92 mmol) se añadió a una suspensión agitada de NaBH₄ (175 mg, 4.6 mmol) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla generó calor y dio una solución clara. En pocos minutos, se agregaron agua y DCM. El trabajo de extracción de DCM (10 ml x 6) dio el compuesto del título racémico (120 mg, 79%) como un aceite incoloro que se llevó a cabo sin purificación. LCMS: 166 (M+H⁺).

Paso 2: (±)-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



[0431] Al compuesto del título del paso 1 (120 mg, 0.73 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DAST (1.0 ml, 7.3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se vertió sobre hielo y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). El trabajo de extracción de DCM (40 ml x 2) dio un residuo que se purificó usando TLC preparativa (PE / EA 3: 1) para dar el compuesto del título racémico (100 mg, 82%) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.30 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 5.81 (ddd, *J* = 55.6, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H).

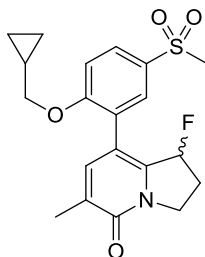
Paso 3: (±)-8-bromo-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



[0432] Se añadió lentamente una solución de bromo 1 M en AcOH (0.62 ml) al compuesto del título del paso 2 (100 mg, 0.60 mmol) en AcOH (3 ml). La mezcla se agitó

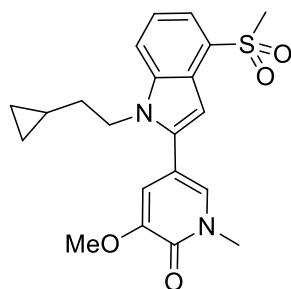
a temperatura ambiente durante 1.5 horas y luego se vertió en agua. El trabajo de extracción de DCM (40 ml x 2) dio un residuo que se purificó usando TLC preparativa (PE / EA 1:1) para dar el compuesto del título racémico (100 mg, 68%) como un aceite marrón. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (s, 1H), 6.05-5.84 (m, 1H), 4.51-4.18 (m, 2H), 2.64-2.32 (m, 2H), 2.19 (d, J = 3.6 Hz, 3H). LCMS: 246, 248 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 4: ($\pm$)-8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



[0433] El compuesto del título del paso 3 (50 mg, 0.20 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (86 mg, 0.25 mmol), K_2CO_3 (85 mg, 0.61 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 mg, 0.02 mmol) en DMF / H_2O (2 mL / 0.5 mL) fueron purgados con N_2 y calentados con microondas a 120 ° C durante 2 h. La filtración y el trabajo de extracción con DCM del filtrado dieron un residuo que se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título racémico (26 mg, 33%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 58.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.42-4.21 (m, 2H), 3.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.55-2.32 (m, 2H), 2.23 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H). LCMS: 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

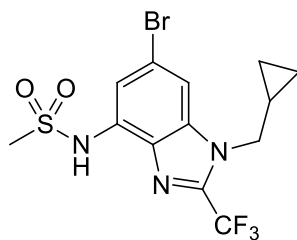
Ejemplo 91: 5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



[0434] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 75 sustituyendo el 2-yodoetilciclopropano por iodoetano en el paso 6 y el 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en el paso 7. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.52 (m, 2H), 0.45 (m, 1H), 0.25 (m, 2H), -0.13 (m, 2H). LCMS: 401.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

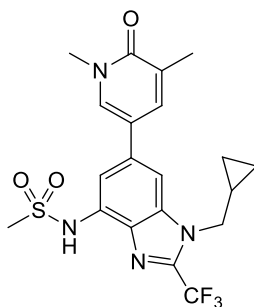
Ejemplo 92: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)bencimidazol-4-il]metanosulfonamida

Paso 1: N-[6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida



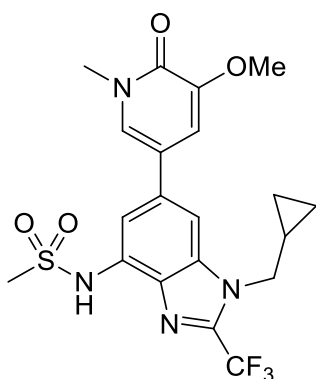
[0435] Anhídrido trifluoroacético (160 mg, 0.75 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió gota a gota al compuesto del título del ejemplo 72, paso 3 (250 mg, 0.75 mmol) en tolueno (12 ml) a la temperatura del baño de hielo. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas, la mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ a temperatura de baño de hielo y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en gel de sílice (PE / EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título (150 mg, 49%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.27-1.24 (m, 1H), 0.56-0.45 (m, 4H). LCMS: 412, 414 (M+H⁺).

Paso 2: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0436] El compuesto del título del paso 1 (130 mg, 0.32 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (94 mg, 0.38 mmol), K₂CO₃ (133 mg, 0.96 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.032 mmol) en dioxano/H₂O (12 ml / 4 ml) bajo N₂ se calentaron a 85°C durante 3 hora. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc. El filtrado / enjuague combinado se diluyó con agua. Después de la extracción con EtOAc (50 ml x 3), los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó mediante TLC-prep (EtOAc) para dar el compuesto del título (74 mg, 51%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.31-1.28 (m, 1H), 0.56-0.52 (m, 4H). LCMS: 455 (M+H⁺).

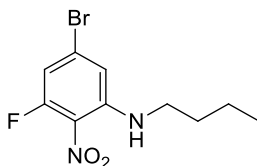
Ejemplo 93: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0437] El compuesto del título del Ejemplo 92, paso 1 (100 mg, 0.24 mmol), 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (78 mg, 0.29 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (18 mg, 0.024 mmol) en dioxano / H_2O (9 ml/3 ml) bajo N_2 se calentaron a 85 °C por 3 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc. El filtrado / enjuague combinado se diluyó con agua. Después de la extracción con EtOAc (50 ml x 3), los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y el residuo se lavó con éter (20 ml) para dar el compuesto del título (59 mg, 52%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.36-1.34 (m, 1H), 0.59-0.51 (m, 4H). LCMS: 471 ($M+H^+$).

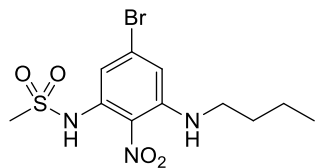
Ejemplo 94: hidrocloreuro de N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida

Paso 1: 5-bromo-N-butil-3-fluoro-2-nitroanilina



[0438] Se agitaron a temperatura ambiente 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno (2.50 g, 10.5 mmol), K_2CO_3 (4.40 g, 31.5 mmol) y n-butilamina (768 mg, 10.5 mmol) en THF (70 ml) durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE / EtOAc = 100:1) para dar el compuesto del título (1,5 g, 50%) como un sólido amarillo. LCMS: 291, 293 ($M+H^+$).

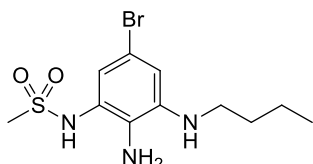
Paso 2: N-[5-bromo-3-(butilamino)-2-nitrofenil]metanosulfonamida



[0439] A $MeSO_2NH_2$ (563 mg, 5.93 mmol) en DMF (25 ml) se añadió t-BuOK (466 mg, 4.16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se añadió el compuesto del título del paso 1 (860 mg, 2.97 mmol) y la agitación

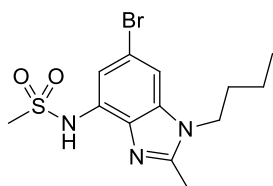
continuó durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (50 ml), y el pH se ajustó a 6-7 con HOAc. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo que se lavó con éter (20 ml) para dar el compuesto del título (450 mg, 41%) como un sólido rojo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.33 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). LCMS: 366, 368 (M+H⁺).

Paso 3: N-[2-amino-5-bromo-3-(butilamino)fenil]metanosulfonamida.



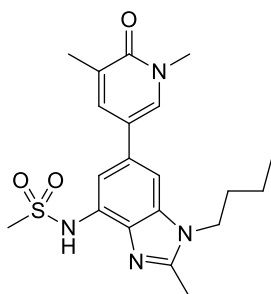
[0440] El compuesto del título del paso 2 (450 mg, 1.23 mmol) se suspendió en MeOH (30 ml). Se agregaron NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y Fe (345 mg, 6.16 mmol), y la mezcla se calentó a 85°C durante 1 hora y luego se filtró. Los componentes insolubles se enjuagaron con metanol (30 ml), y el filtrado/aclarado combinado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (400 mg, 97%) como un sólido blanco. LCMS: 336, 338 (M+H⁺).

Paso 4: N-(6-bromo-1-butil-2-metilbencimidazol-4-il)metanosulfonamida



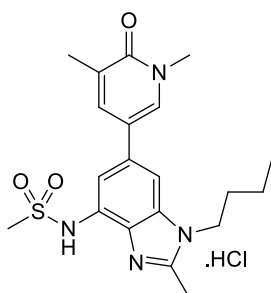
[0441] Al compuesto del título del paso 3 (300 mg, 0.9 mmol) en HCl 4 M (0.5 ml, 2.0 mmol) se añadió 2,4-pentanodiona (448 mg, 4.5 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 1 hora y luego se enfrió a TA, se diluyó con agua, se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 1: 1) para dar el compuesto del título (230 mg, 72%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 360, 362 (M+H⁺).

Paso 5: N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0442] El compuesto del título del paso 4 (100 mg, 0.28 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (83 mg, 0.33 mmol), K_2CO_3 (115 mg, 0.84 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (21 mg, 0.028 mmol) en dioxano/ H_2O (9 ml/3 ml) bajo N_2 se calentaron a $85^\circ C$ durante 3 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó mediante TLC prep (DCM: MeOH = 20: 1) para dar el compuesto del título (45 mg, 40%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.53 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 403 ($M+H^+$).

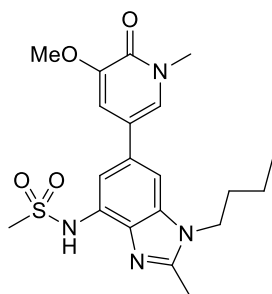
Paso 6: Clorhidrato de N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0443] El compuesto del título del paso 5 (45 mg, 0.11 mmol) en DCM (3 ml) se convirtió en el hidrocloreuro mediante la adición de HCl 2 M en metanol (0.55 ml, 11 mmol) a la temperatura del baño de hielo. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (3 ml) y se evaporó dos veces. El residuo resultante se secó al vacío para dar el compuesto del título (39 mg, 80%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.09 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 403 ($M+H^+$).

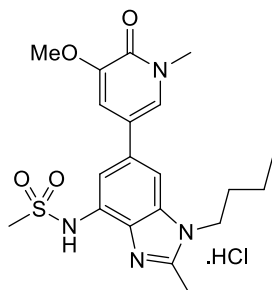
Ejemplo 95: Hidrocloreuro de N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida

Paso 1: N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0444] El compuesto del título del Ejemplo 94, paso 4 (100 mg, 0.28 mmol), 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-ona (89 mg, 0.33 mmol), K_2CO_3 (116 mg, 0.84 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (21 mg, 0.028 mmol) en dioxano/ H_2O (9 ml / 3 ml) bajo N_2 se calentaron a $85^\circ C$ durante 3 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se lavó con EtOAc (5 ml) y luego se secó a vacío para dar el compuesto del título (90 mg, 78%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.60 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: 419 ($M+H^+$).

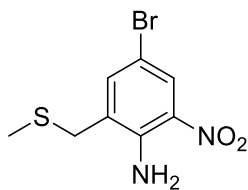
Paso 2: Hidrocloruro de N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida



[0445] El compuesto del título del paso 1 (90 mg, 0.22 mmol) en DCM (3 ml) se convirtió en el hidrocloruro mediante la adición de HCl 2 M en metanol (1.1 ml, 22 mmol) a la temperatura del baño de hielo. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (3 ml) y se evaporó dos veces. El residuo resultante se secó al vacío para dar el compuesto del título (88 mg, 90%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: 419 ($M+H^+$).

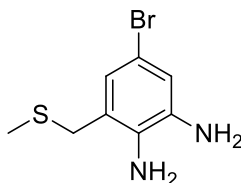
Ejemplo 96: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol5il]1,3-dimetilpiridin-2-ona

Paso 1: 4-bromo-2-(metilsulfanilmetil)-6-nitroanilina



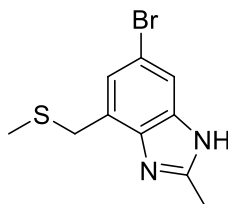
[0446] A una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (5.0 g, 23 mmol) y sulfuro de dimetilo (8.4 ml, 115 mmol) en DCM (150 ml) se añadió NCS (15.4 g, 115 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (16 ml, 115 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con solución acuosa de NaOH al 10% (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (1.5 g, 24%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.68-6.66 (br, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).

Paso 2: 5-bromo-3-(metilsulfanilmetil)benceno-1,2-diamina



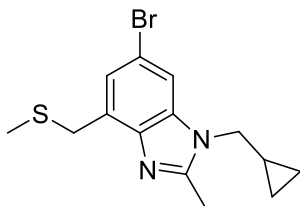
[0447] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, paso 2, sustituyendo el compuesto del título del paso 1 por 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-nitrobencimidazol. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

Paso 3: 6-bromo-2-metil-4-(metilsulfanilmetil)-1H-bencimidazol



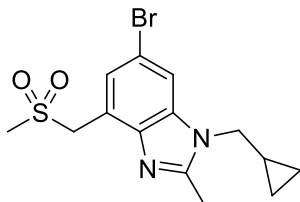
[0448] Una mezcla del compuesto del título del paso 2 (300 mg, 1.2 mmol) y pentano-2,4-diona (0.25 ml, 2.4 mmol) en etanol (5 ml) y HCl (5 M, 0.6 ml, 3 mmol) se calentó a 80 ° C durante 1 hora. Luego se enfrió a TA se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (310 mg, 94%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

Paso 4: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-4-(metilsulfanilmetil)benzimidazol



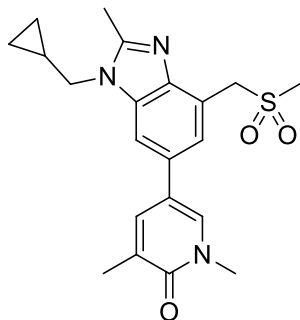
[0449] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, paso 3, sustituyendo el compuesto del título del paso 3 por 6-bromo-4-nitro-1H-benzimidazol y bromometilciclopropano por bromometilbenceno. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,20-1,18 (m, 1H), 0,65-0,60 (m, 2H), 0,40-0,36 (m, 2H).

Paso 5: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzimidazol



[0450] Una mezcla del compuesto del título del paso 4 (150 mg, 0.46 mmol) y oxona (569 mg, 0.93 mmol) en DMF (8 ml) se agitó durante 4 horas a TA. Luego se vertió sobre agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 88%) como un sólido que se usó en el siguiente paso sin más purificación. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 2H). LCMS: 357; 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

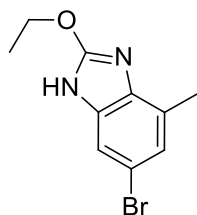
Paso 6: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(metilsulfonilmetil)bencimidazol5il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0451] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 31, paso 6, sustituyendo el compuesto del título del paso 5 por N-(1-bencil-6-bromobenzimidazol-4-il) metanosulfonamida. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.25-1.20 (m, 1H), 0.68-0.65 (m, 2H), 0.44-0.41 (m, 2H). LCMS: 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

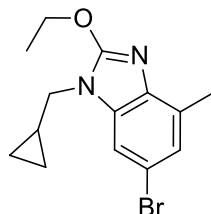
Ejemplo 97: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)bencimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

Paso 1: 6-bromo-2-etoxi-4-metil-1H-bencimidazol



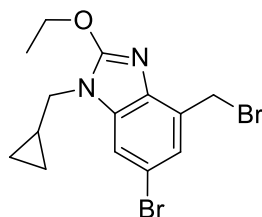
[0452] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 72, paso 4, sustituyendo 5-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina por N-[2-amino-5-bromo-3-(ciclopropilo-metilamino)fenil]metanosulfonamida.

Paso 2: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-4-metilbencimidazol



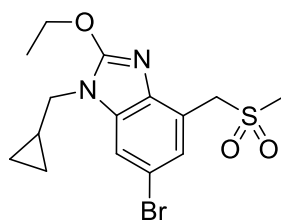
[0453] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, paso 3, sustituyendo el compuesto del título del paso 1 por 6-bromo-4-nitro-1H-benzimidazol y bromometilciclopropano por bromometilbenceno. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.21-1.18 (m, 1H), 0.56-0.51 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H).

Paso 3: 6-bromo-4-(bromometil)-1-(ciclopropilmetil)-2-etoxibenzimidazol



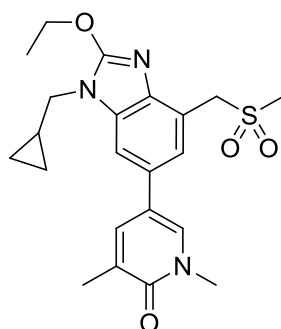
[0454] A una solución del compuesto del título del paso 2 (200 mg, 0.65 mmol) y NBS (116 mg, 0.65 mmol) en benceno seco (4 ml) se le añadió BPO (15.7 mg, 0.06 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas bajo N_2 . Enfriado a TA, se dividió entre agua (10 ml) y EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (35 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc = 30:1) para dar el compuesto del título (90 mg, 35%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.25 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.63 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21-1.17 (m, 1H), 0.57-0.55 (m, 2H), 0.38-0.36 (m, 2H).

Paso 4: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzimidazol



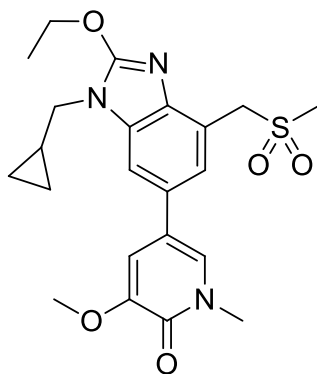
[0455] Una mezcla del compuesto del título del paso 3 (175 mg, 0.45 mmol) y NaSO₂Me (138 mg, 1.4 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (10 ml) y DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en PE / EtOAc (10 ml, 10:1) y se filtró. La torta se secó para dar el compuesto del título (170 mg, 97%) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 4H), 3.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.17 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 2H). LCMS: 387; 389 (M+H)⁺.

Paso 5: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol-5il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0456] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 31, paso 6, sustituyendo 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-4-(metilsulfonilmetil)bencimidazol por N-(1-benzil-6-bromobencimidazol-4-il)metanosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29-1.26 (m, 1H), 0.51-0.49 (m, 2H), 0.42-0.40 (m, 2H). LCMS: 430 (M+H)⁺.

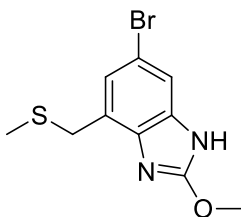
Ejemplo 98: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



[0457] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 97 sustituyendo 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en el paso 5. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 2.83 (s, 3H) 1.49-1.46 (m, 3H), 1.25-1.24 (m, 1H), 0.60-0.57 (m, 2H), 0.43-0.41 (m, 2H). LCMS: 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

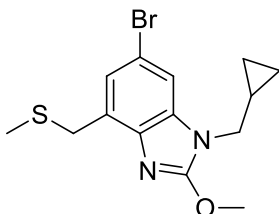
Ejemplo 99: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7-(metilsulfonilmetil)bencimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

Paso 1: 6-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfanilmetil)-1H-benzimidazol



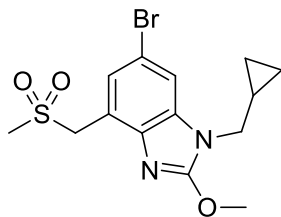
[0458] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 73, paso 1, sustituyendo el compuesto del título del Ejemplo 96, paso 2, por N-[2-amino-5-bromo-3-(ciclopropilmetilamino)fenil]metanosulfonamida. LCMS: 287; 289 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 2: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-4-(metilsulfanilmetil)benzimidazol



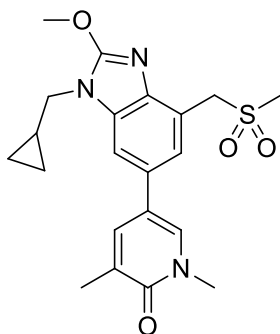
[0459] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 31, paso 3, sustituyendo el compuesto del título del paso 1 por 6-bromo-4-nitro-1H-benzimidazol y bromometilciclopropano por bromometilbenceno. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.21 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.22-1.17 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.38-0.33 (m, 2H). LCMS: 341; 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 3: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzimidazol



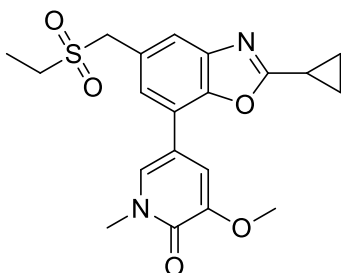
[0460] El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 96, paso 5, sustituyendo el compuesto del título del paso 2 por 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-4-(metilsulfanilmetil) benzimidazol. LCMS: 373; 375 (M+H)⁺.

Paso 4: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol5il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



[0461] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 31, paso 6, sustituyendo el compuesto del título del paso 3 por N-(1-bencil-6-bromobenzimidazol-4-il) metanosulfonamida. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.96 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.32-1.26 (m, 1H), 0.56-0.54 (m, 2H), 0.44-0.42 (m, 2H). LCMS: 416 (M+H)⁺.

Ejemplo 100: 5-[2-ciclopropil-5-(etilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

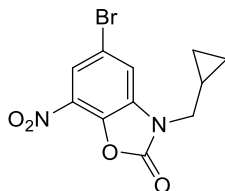


[0462] El compuesto del título (44 mg) se preparó como un sólido blanquecino de una manera similar al Ejemplo 56, excepto que el etanosulfito sódico se sustituyó por metanosulfonato de sodio en el paso 5 y 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona fue sustituido por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en el paso 6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1.20 - 1.24 (m, 7 H) 2.33-2.36 (m, 1 H) 3.02 - 3.07 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.54 -

4.58 (s, 2 H) 7.27-7.29 (m, 1 H) 7.55 - 7.57 (m, 2 H) 7.85 - 7.86 (m, 1 H). LCMS (M+H)⁺ = 403.

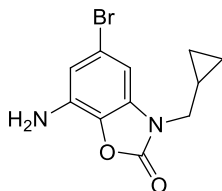
Ejemplo 101: N-[3-(ciclopropilmetil)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida

Paso 1: 5-bromo-3- (ciclopropilmetil) -7-nitro-1,3-benzoxazol-2-ona



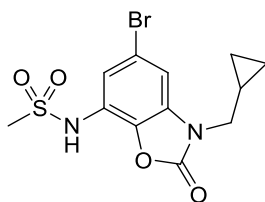
[0463] Una mezcla de 5-bromo-7-nitro-3H-1,3-benzoxazol-2-ona (700 mg, 2.69 mmol), K₂CO₃ (1.1 g, 8.07 mmol) y bromometilciclopropano (727 mg, 5.38 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 80 ° C durante 4 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 20: 1) para dar el compuesto del título (480 mg, 57%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26-1.19 (m, 1H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.50-0.45 (m, 2H).

Paso 2: 7-amino-5-bromo-3- (ciclopropilmetil) -1,3-benzoxazol-2-ona



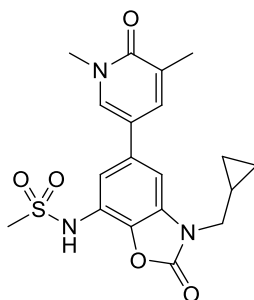
[0464] Se agitó una mezcla del compuesto del título del paso 1 (550 mg, 1.76 mmol) y Fe (493 mg, 8.81 mmol) en una solución acuosa de metanol/solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml / 10 ml) a 85°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con metanol (10 ml x 2). El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se lavó con éter (10 ml x 2) para dar el compuesto del título (450 mg, 91%) como un sólido amarillo. LCMS: 300, 302 (M+NH₄)⁺.

Paso 3: N-[5-bromo-3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida



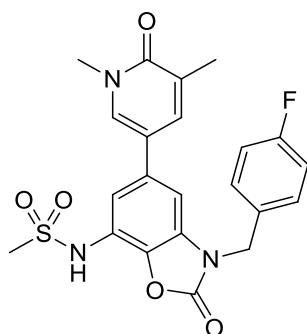
[0465] A una solución del compuesto del título del paso 2 (250 mg, 0.89 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ° C se añadió TEA (895 mg, 8.86 mmol) y MsCl (505 mg, 4.43 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Luego se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió TBAF (2 ml, 1 M en THF). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (30 ml) y el precipitado resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (10 ml x 2) y éter (5 ml), y se secaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 69%) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.22-1.20 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.48-0.43 (m, 2H).

Paso 4: N-[3-(ciclopropilmetil)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida



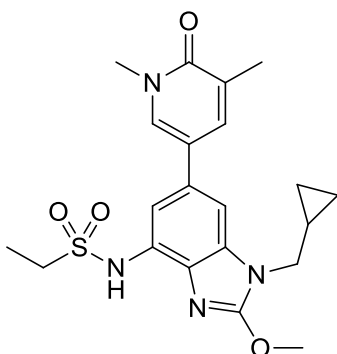
[0466] Una mezcla del compuesto del título del paso 3 (100 mg, 0.28 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (83 mg, 0.33 mmol), K₂CO₃ (116 mg, 0.84 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0.028 mmol) en dioxano/H₂O (9 ml /3 ml) bajo N₂ se calentó a 85 ° C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título (42 mg, 38%) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.94 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.34-1.31 (m, 1H), 0.54-0.45 (m, 4H). LCMS: 404 (M+H).

Ejemplo 102: N-[5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida



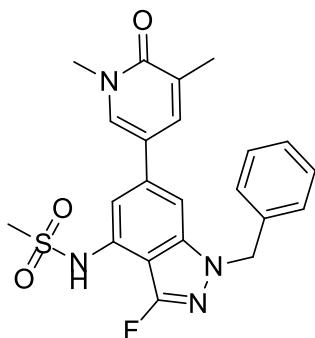
[0467] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 101 sustituyendo 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno por bromometilciclopropano en el paso 1. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.95 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). LCMS: 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 103: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibencimidazol-4-il]etanosulfonamida



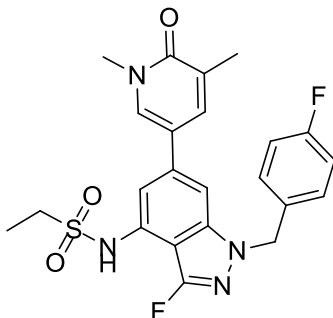
[0468] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 72 sustituyendo etanosulfonamida por metanosulfonamida en el paso 2 y tetrametilortocarbonato por tetraetilortocarbonato en el paso 4. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.37 (dd, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.27 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.40 (m, 2H). LCMS: 431.2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 104: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluorindazol-4-il]metanosulfonamida



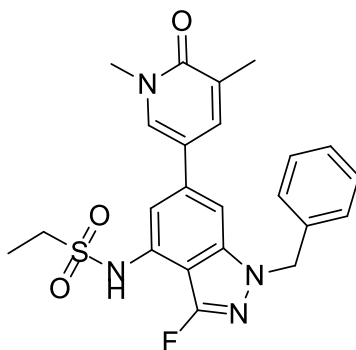
[0469] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo bromuro de bencilo por 1- (bromometil) -4-fluoro-benceno en el paso 2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) □□9.74 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 7.20 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H). LCMS: 441.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 105: N- [6- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -3-fluoro-1 - [(4-fluorofenil) metil] indazol-4-il] etanosulfonamida



[0470] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo cloruro de etanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo en el paso 5. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*₆) □□7.44 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.0 (m, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.24 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.42 (q, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS: 473.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 106: N- [1-bencil-6- (1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) -3-fluoroindazol-4-il] etanosulfonamida



[0471] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo bromuro de bencilo por 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno en el paso 2 y cloruro de etanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo en el paso 5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □□9.79 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.31 (m, 5 H), 7.18 (s, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 2.05 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). LCMS: 455.1 (M+H)⁺.

II. Evaluación Biológica

Ejemplo 1: Ensayo de Inhibición de enzima *In vitro*

[0472] La determinación de la IC₅₀ para los inhibidores de BRD4 derivados heterocíclicos descritos en este documento se realizó como sigue. BRD4 marcado con His fue clonado, expresado y purificado a homogeneidad. Filipakopoulos et al., 468

Nature 1067 (2010). La unión y la inhibición de BRD4 se evaluaron monitorizando la interacción del péptido H4-tetraacetilo biotinilado (AnaSpec, H4K5 / 8/12/16 (Ac), etiquetado con biotina) con el objetivo usando la tecnología AlphaScreen (Life Technologies). En un ProxiPlate de 384 pocillos, BRD4 (BD1) (final 2 nM) se combinó con péptido (15 nM final) en HEPES 50 mM (pH 7.3), NaCl 10 mM, TCEP 0.25 mM, BSA 0.1% (p/v) y 0.005% (p/v) de Brij-35 en presencia de DMSO (DMSO final al 0.4%) o una serie de dilución del compuesto en DMSO. Después de 20 min de incubación a temperatura ambiente, se agregaron perlas donadoras de estreptavidina alfa y perlas aceptoras de níquel-quelato a una concentración final de 5 µg / ml. Después de 2 horas de equilibrio, las placas se leyeron en un instrumento Envision y la IC₅₀ se calculó utilizando un ajuste de curva no lineal de cuatro parámetros.

[0473] La habilidad de los componentes discutidos aquí para inhibir BRD4 fue cuantificada y el valor de IC₅₀ respectivo fue determinado. Los valores de IC₅₀ de varios componentes descritos aquí se resumen en la Tabla 3.

Ejemplo 2: Ensayo en Células *In vitro*

[0474] Se realizó un ensayo de proliferación celular colorimétrico (ensayo Cell-MTS) para evaluar la capacidad de los inhibidores de BRD4 derivados heterocíclicos descritos en este documento para efectuar la proliferación de líneas celulares de cáncer establecidas.

[0475] *Principio del ensayo:* el ensayo Cell-MTS es un ensayo colorimétrico basado en placa de 7 días que cuantifica la cantidad de NADH recién generado en presencia o ausencia del compuesto de prueba. El nivel de NADH se usa para la cuantificación de la proliferación de células cancerosas.

[0476] *Método de ensayo:* se obtuvieron líneas celulares de cáncer establecidas con una variedad de mutaciones de conducción de American Type Culture Collection (ATCC) y se repicaron de forma rutinaria de acuerdo con los protocolos ATCC. Para el ensayo de rutina, estas células se sembraron a densidades que permitieron ~90% de confluencia después de 7 días de cultivo. Raji, células de linfoma de Burkitts humanas, (cMYC) se sembraron en 15,000 células por 96 pocillos. HL-60, células de proleucemia humana, (NRAS, p16, p53, c-Myc amplificado) se sembraron a 5.000 células por 96 pocillos. NCI-H460, células de cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas, (KRAS, PIK3CA, STK11, p16) se sembraron a 3.000 células por 96 pocillos. 24 horas después del plaqueo, las células recibieron una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con una concentración final de 100 µM a 2.0 nM. Las células se incubaron en presencia del compuesto durante 168 horas a 37 ° C y 5% de CO₂. Al final de este período de incubación, se eliminan 80 µL de medio y se añaden 20 µL de solución de Proliferación Celular No Radiactiva CellTiter 96® (Promega). Las células se incubaron hasta que el DO490 fue >0.6. Los valores IC₅₀ se calcularon utilizando el paquete de software IDBS XLfit e incluyen valores de DO490 sustraídos de fondo y normalización a controles DMSO. Los valores de IC₅₀ de proliferación celular se cargaron y archivaron usando la Plataforma de Chem Biography. La Tabla 3 proporciona los resultados de los

experimentos de ensayo de inhibición enzimática in vitro y los experimentos de ensayo basados en células in vitro realizados con los compuestos descritos en este documento:

Tabla 3					
Ex. No	Nombre del compuesto	BRD4 IC ₅₀ *	Raji IC ₅₀	HL-60 IC ₅₀	H460 IC ₅₀
1	2metil-4-(2metil1,11,1dioxo3H1,2benzotiazol6il)isoquinolin1ona	B	B	B	B
2	4-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	B	C	B	C
3	5-(5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	C	B	C
4	4-(5metoxi2metil1,11,1dioxo3H1,2benzotiazol6il)2metilisoquinolin1ona	A	B	A	B
5	5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
6	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	A	B
7	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1ona	A	A	A	B
8	5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	B
9	1,3-dimetil-5-[2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il]piridina2uno	A	B	A	C
10	2-metil-4-[2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il]isoquinolin-1ona	A	B	A	B
11	5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
12	5-[5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1-metilpiridin-2-ona	A	-	-	-
13	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
14	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-etilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
15	5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-1,3-dimetilpiridin2uno	A	A	A	C

Tabla 3					
Ex. No	Nombre del compuesto	BRD4 IC ₅₀ *	Raji IC ₅₀	HL-60 IC ₅₀	H460 IC ₅₀
16	5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-etilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
17	N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)indol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
18	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
19	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
20	N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
21	5-(2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-
22	N-[2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-9-[(4-fluorofenil)metil]-8-metilpurin-6-il]metanosulfonamida	A	-	-	-
23	5-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
24	4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
25	1,3dimetil5(5metilsulfonil2fenil1benzofuran7il)piridin 2ona	A	-	-	-
26	2metil4(5metilsulfonil2fenil1benzofuran7il)isoquinoli n1ona	A	A	A	B
27	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzotriazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
28	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]benzotriazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
29	4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-2-metilisoquinolina1uno	A	A	A	B
30	4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-etilsulfonil-1metilindazol-5-il]-2-metilisoquinolina1uno	A	A	A	B
31	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
32	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]benzimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
33	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]benzimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
34	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C

Tabla 3					
Ex. No	Nombre del compuesto	BRD4 IC ₅₀ *	Raji IC ₅₀	HL-60 IC ₅₀	H460 IC ₅₀
35	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
36	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metilbencimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	A
37	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
38	N-[1-[(4-fluorofenil)metil]-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
39	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
40	N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
41	N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
42	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
43	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	A
44	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
45	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
46	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
47	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
48	N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	A
49	4-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-2-metilisoquinolina1uno	A	A	A	B
50	5-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3-dimetilpiridin2uno	A	A	A	C
51	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]propano-2-sulfonamida	A	B	A	C

Tabla 3					
Ex. No	Nombre del compuesto	BRD4 IC ₅₀ *	Raji IC ₅₀	HL-60 IC ₅₀	H460 IC ₅₀
52	N-[2-ciclopentil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
53	N-[2-ciclopentil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
54	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-metilbencimidazol-5-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
55	N-[2-ciclopropil-3-metil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzimidazol-5-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
56	5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
57	N-[2-ciclopentil-7-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
58	5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
59	5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
60	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
61	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
62	N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
63	5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	-	-	-
64	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
65	N-[3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
66	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
67	5-(3-bencil-2-metil-7-metilsulfonilbencimidazol-5-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
68	5-(3-bencil-7-etilsulfonil-2-metilbencimidazol-5-il)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	B	B	C
69	5-[3-(ciclopropilmetil)-7-etilsulfonil-2-metilbencimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-

Tabla 3					
Ex. No	Nombre del compuesto	BRD4 IC ₅₀ *	Raji IC ₅₀	HL-60 IC ₅₀	H460 IC ₅₀
70	5-[3-(ciclopropilmetil)-7-etilsulfonil-2-metilbencimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	-	-	-
71	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-metilsulfonilbencimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	C	B	C
72	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etoxibencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
73	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
74	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	-	-	-
75	5-(1-etil-4-metilsulfonilindol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-
76	5-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-
77	5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-
78	4-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-2-metilisquinolin-1-ona	A	-	-	-
79	N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	A	A	A
80	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
81	N-[9-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-8-metilpurin-6-il]metanosulfonamida	A	-	-	-
82	N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	A	A	A
83	N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	B	B	B
84	N-[7-(2-metil-1-oxoisquinolin-4-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	A	A	A
85	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona	A	B	A	C
86	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
87	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona	A	A	A	C
88	N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2,2,6-trimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C

Tabla 3					
Ex. No	Nombre del compuesto	BRD4 IC ₅₀ *	Raji IC ₅₀	HL-60 IC ₅₀	H460 IC ₅₀
89	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona	B	-	-	-
90	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona	A	-	-	-
91	5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
92	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
93	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
94	N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
95	N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
96	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
97	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)bencimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
98	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)bencimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
99	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
100	5-[2-ciclopropil-5-(etilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
101	N-[3-(ciclopropilmetil)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida	A	B	B	C
102	N-[5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
103	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibencimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
104	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]metanosulfonamida	A	-	-	-

Tabla 3					
Ex. No	Nombre del compuesto	BRD4 IC ₅₀ *	Raji IC ₅₀	HL-60 IC ₅₀	H460 IC ₅₀
105	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
106	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
	4-(2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisquinolin-1-ona	A	A	A	B
	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
*Todos los datos IC₅₀ fueron calculados en μM. Los datos IC₅₀ están designados entre los siguientes rangos: A: $\leq 0.5 \mu$M; B: $> 0.5 \mu$M to $\leq 5.0 \mu$M; C: $> 5.0 \mu$M					

Ejemplo 3: Estudio de Xenoinjertos *In vivo* – Eficacia Antitumoral en Modelos de Xenoinjertos de Carcinoma Midline NUT (NMC)

[0477] Los modelos de xenoinjerto de NMC en ratones se usan en este estudio. Las cohortes combinadas de ratones con tumores establecidos se asignan aleatoriamente al tratamiento con un compuesto de prueba o vehículo, administrado mediante inyección intraperitoneal diaria. Antes de la aleatorización y después de cuatro días de terapia, los ratones se evalúan mediante imágenes de 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET. También se realizan mediciones de volumen tumoral, al igual que medidas de toxicidad o pérdida de peso. Se obtienen tumores y se seccionan y se examinan inmunohistoquímicamente para la oncoproteína BRD4-NUT, la propagación celular, la expresión de la queratina, la tinción nuclear Ki67 y TUNEL. Se preparan y analizan muestras emparejadas de ratones tratados y no tratados utilizando protocolos estandarizados y software disponible comercialmente (es decir, ImageScout; Aperio Technologies).

Ejemplo 4: Estudio de Xenoinjertos *In vivo* - Eficacia antitumoral en modelos de xenoinjerto de cáncer de mama MCF 7

[0478] Los gránulos de liberación de tiempo que contienen 0.72 mg de 17- β estradiol se implantan subcutáneamente en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene 10% de FBS a 37 °C en 5% de CO₂. Las células se centrifugan y se vuelven a suspender en 50% de RPMI (sin suero) y 50% de Matrigel a 1×10^7 células/ml. Las células MCF-7 se inyectan subcutáneamente (100 μ L / animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación del pellet y el volumen del tumor (longitud x ancho 2/2) se controla cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de $\sim 200 \text{ mm}^3$, los animales son aleatorizados y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con un compuesto de prueba o vehículo diariamente durante cuatro semanas. El volumen tumoral y el peso corporal se controlan quincenalmente a lo largo del estudio. Al final del período de tratamiento, se toman

muestras de plasma y tumor para los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

III. Preparación de Formas de Dosificación Farmacéutica

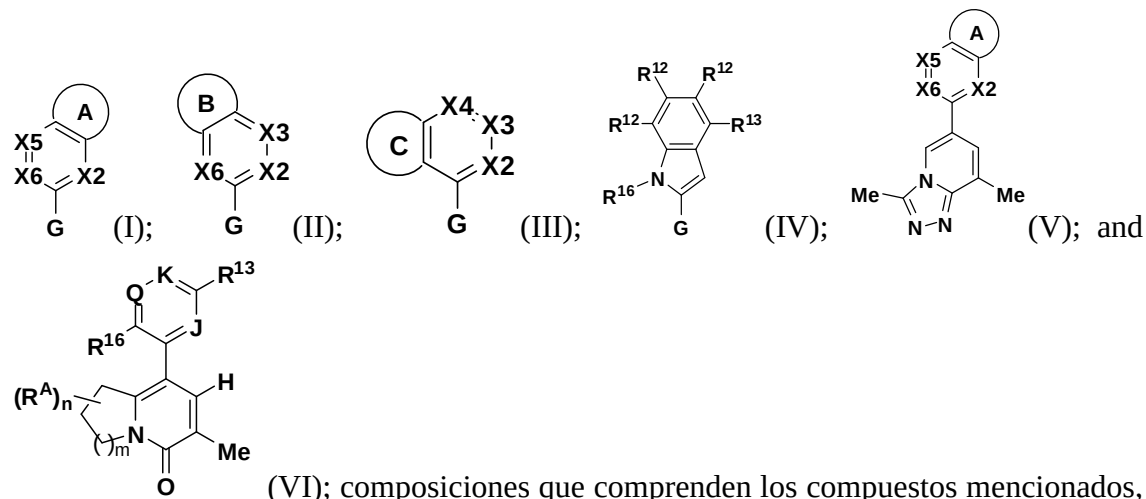
Ejemplo 1: Comprimido Oral

[0479] Un comprimido es preparado mezclando el 48% en peso de un compuesto de Formula I, o una sal aceptable farmacéuticamente, 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de celulosa hidroxipropil de baja sustitución, y 2% en peso de estearato de magnesio.

Los comprimidos son preparados por compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene en 250-500 mg.

RESUMEN

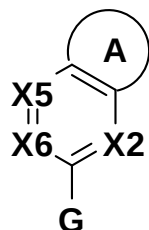
La presente invención se refiere a compuestos derivados heterocíclicos sustituidos de fórmulas I, II, III, IV, V, y VI representadas por:



y el uso de dichos compuestos y composiciones para la regulación epigenética por inhibición del reconocimiento mediado por bromodominios de regiones acetil lisina de proteínas, como las histonas. Dichas composiciones y métodos son útiles para el tratamiento de cáncer y enfermedades neoplásicas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula 1

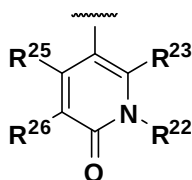
donde,

El anillo A es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N;

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

X5 es N o C-R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;

X6 es N o C-R¹⁶, en donde R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH-, y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y G es:



donde,

R²² es alquilo;

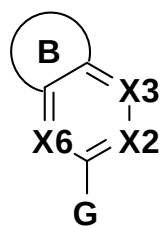
R²³ es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R²³ es alquilo, R²² y R²³ se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R²⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo;

R²⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; u opcionalmente, cuando R²³ es hidrógeno, R²⁵ no es hidrógeno y R²⁶ no es hidrógeno o halógeno, R²⁵ y R²⁶ se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido;

con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea: 4- (3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazin-6-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona; 2-metil-4-(2-oxoindolin-6-il) isoquinolin-1(2H)-ona; 4 metil-6- (2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona; ni 4- (1'-ciclobutil-4H-espiro [benzo [d] [1,3] dioxina-2,4'-piperidina] -6-il) -2-metilisoquinolin-1(2H)-ona.

2. Un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula II

donde,

El anillo B es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N;

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

X3 es N o C-R¹³, donde R¹³ es -Y-Z, en donde

Y es un enlace, -CH₂-, o -CH (alquilo C₁-C₄) -;

Z es -SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂ o -N(R^a)SO₃R^b;

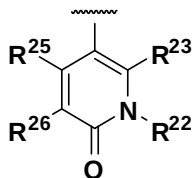
cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

R^b se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

X6 es N o C-R¹⁶, en donde R¹⁶ es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH-, y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

y

G se describe por:



donde,

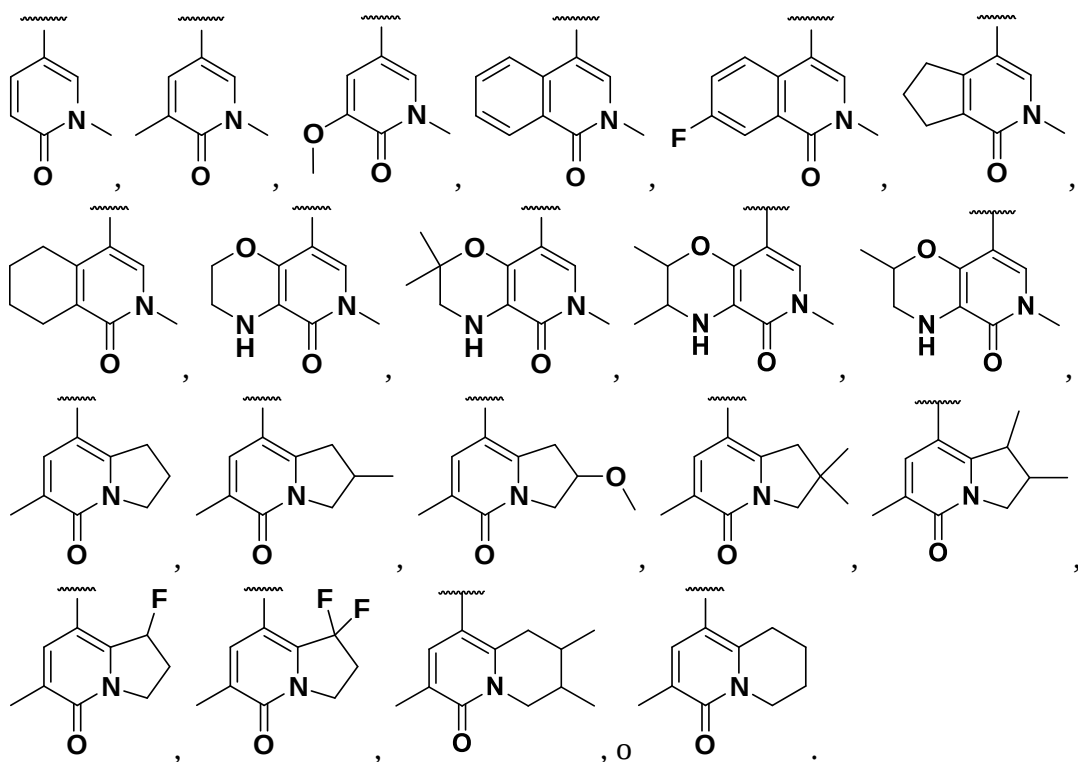
R²² es alquilo;

R²³ es hidrógeno, halógeno o alquilo; o, opcionalmente, cuando R²³ es alquilo, entonces R²² y R²³ se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido;

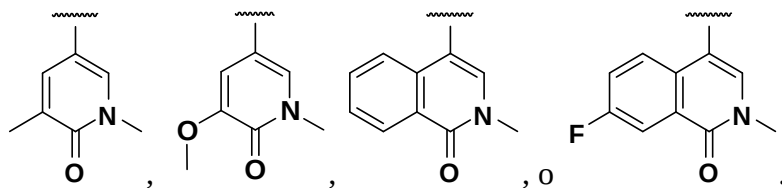
R²⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo;

R²⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; o, opcionalmente, cuando R²³ es hidrógeno, R²⁵ no es hidrógeno y R²⁶ no es hidrógeno o halógeno, entonces R²⁵ y R²⁶ se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido.

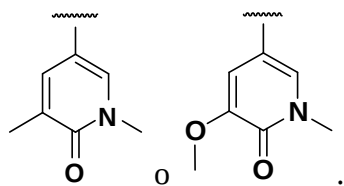
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde G es:



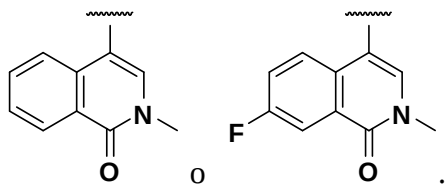
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde G es:



5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde G es:



6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde G es:



7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X2 es N.

8. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X3 es N.
9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X5 es N.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X6 es N.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X2 es C-R¹².
12. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X3 es C-R¹³.
13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X5 es C-R¹⁵.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X6 es C-R¹⁶.
15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N.
16. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N.
17. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N.
18. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N.
19. El compuesto de la reivindicación 15 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido contiene átomo de S.

20. El compuesto de la reivindicación 15 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido contiene átomo de N.

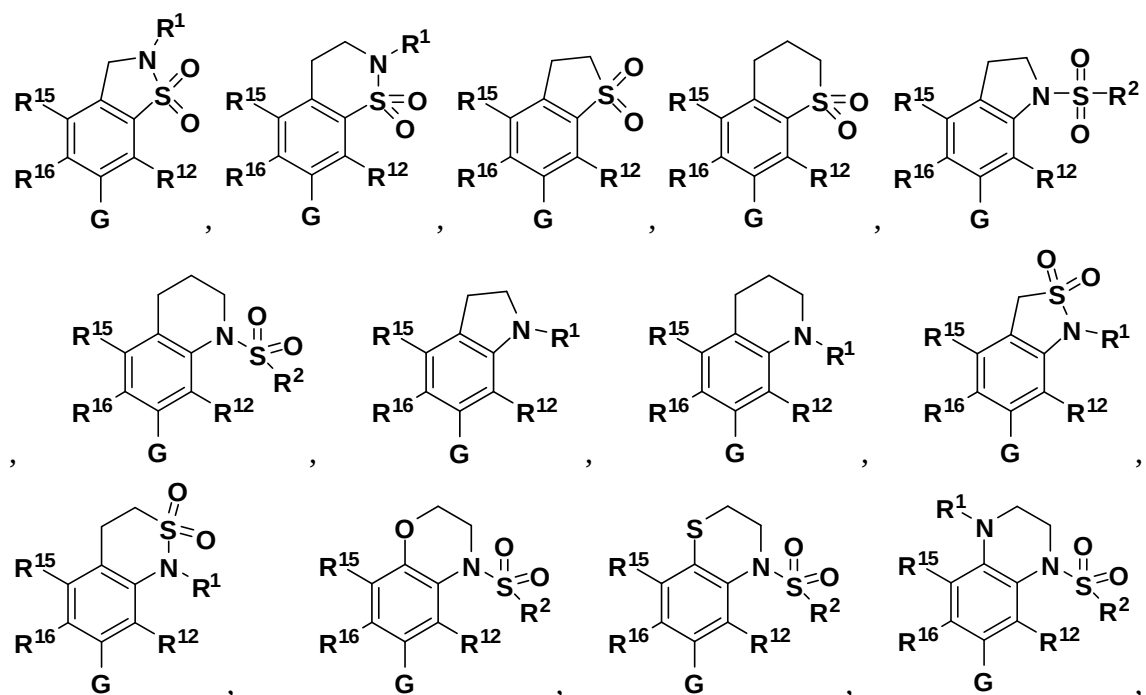
21. El compuesto de la reivindicación 16 o 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido contiene átomo de S.

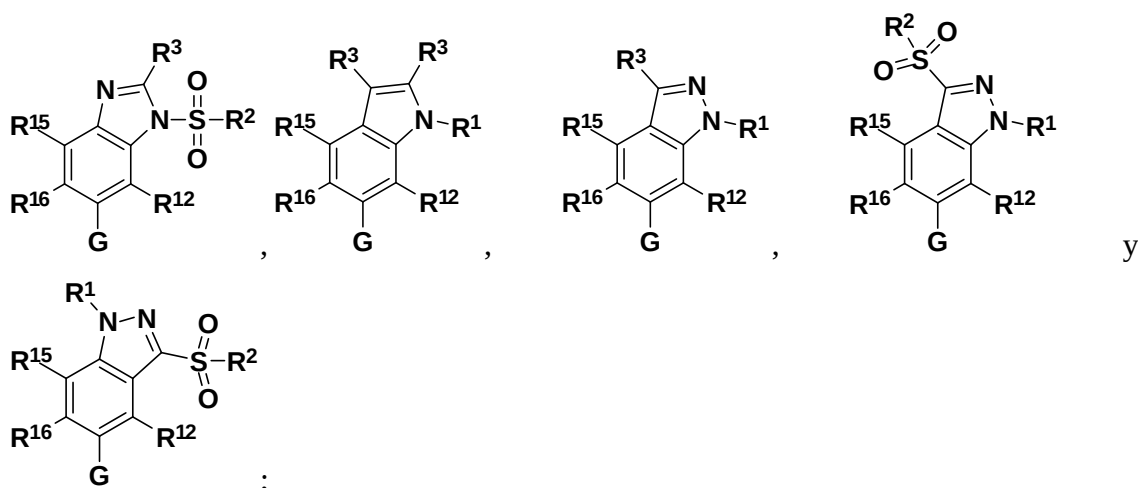
22. El compuesto de la reivindicación 16 o 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido contiene átomo de N.

23. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X2 es C-R¹², X5 es C-R¹⁵ y X6 es C-R¹⁶, cada uno como se define en el mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X2 es C-R¹², X3 es C-R¹³ y X6 es C-R¹⁶, cada uno como se define en el mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es ilustrado por una fórmula seleccionada del grupo:





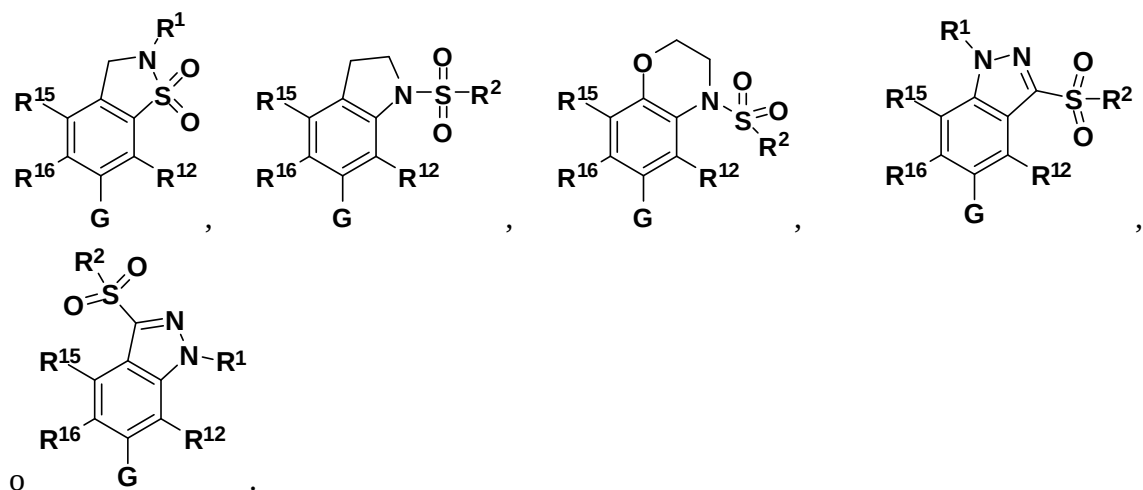
donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

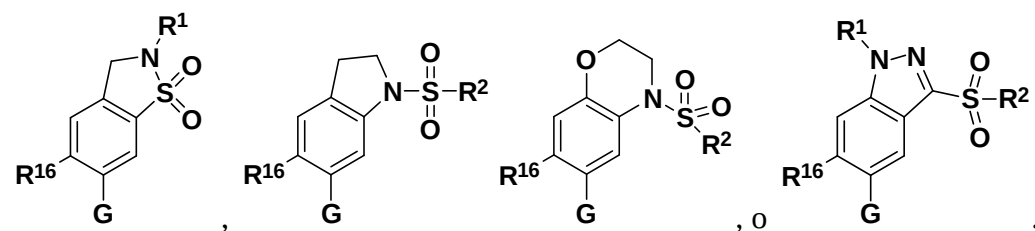
R² es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

cada R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

26. El compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:



27. El compuesto de la reivindicación 25 o 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:



28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{16} es hidrógeno o -W-X, en donde W es -O-, -S- o -NH-, y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinito, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

R^2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

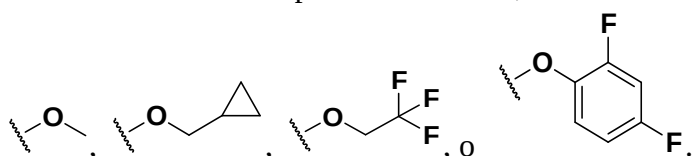
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{16} es -W-X, en donde W es -O- y X es alquilo arilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

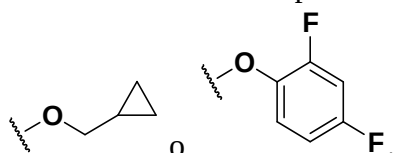
R^1 es hidrógeno o alquilo; y

R^2 es alquilo.

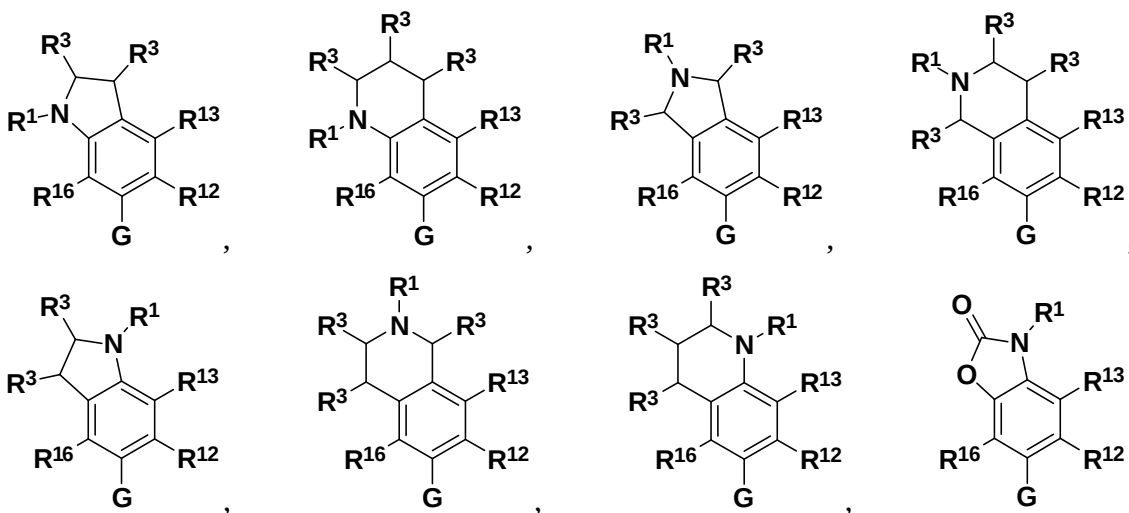
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} es:

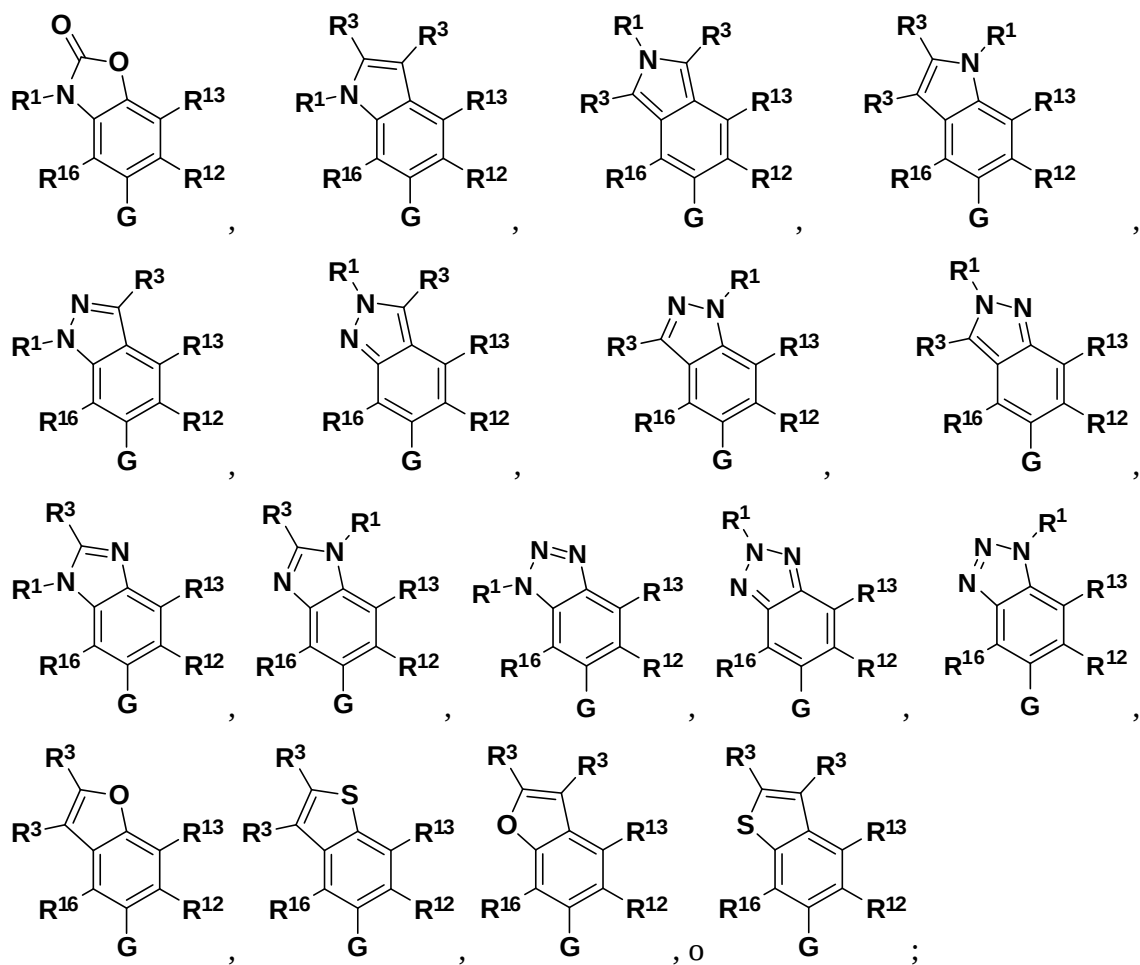


31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} es:



32. El compuesto de la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es uno de:



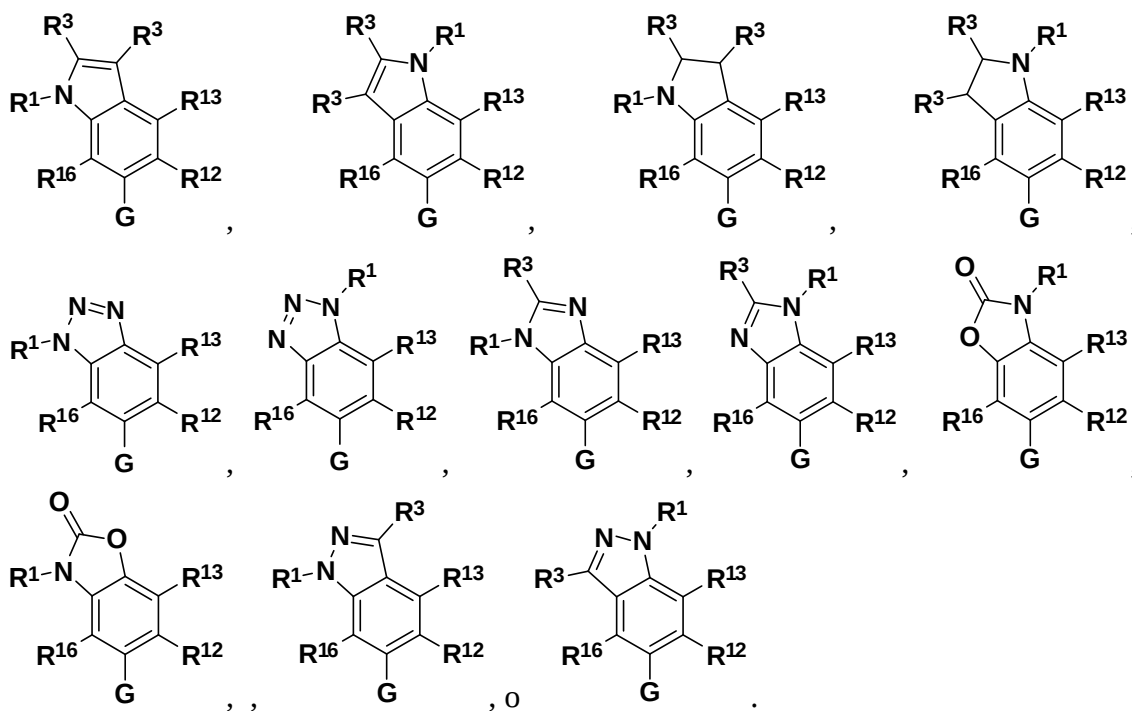


y en donde:

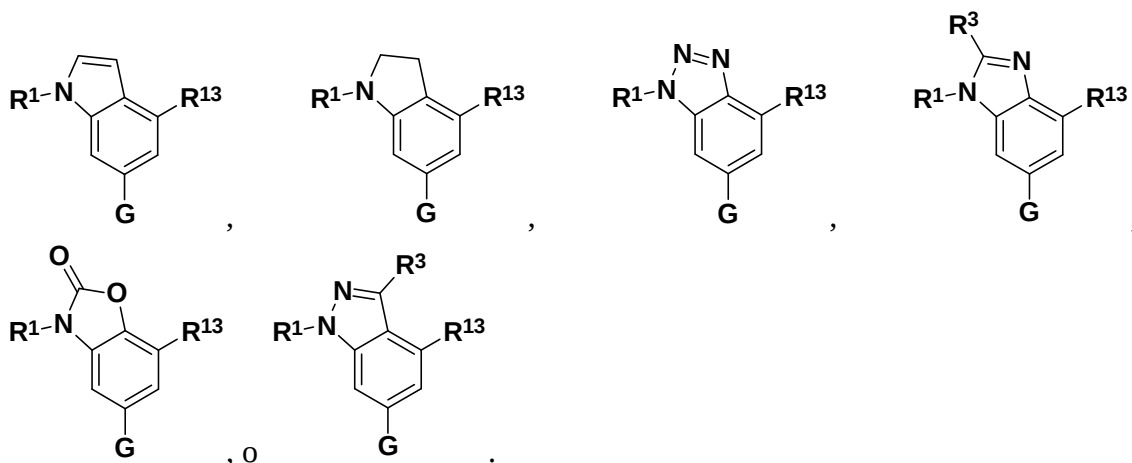
R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

cada R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es:



34. El compuesto de la reivindicación 32 o 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es:



35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 32-34, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹³ es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH₂-, Z es -SO₂R^b, -N(R^a) SO₂R^b o -SO₂N(R^a)₂, cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

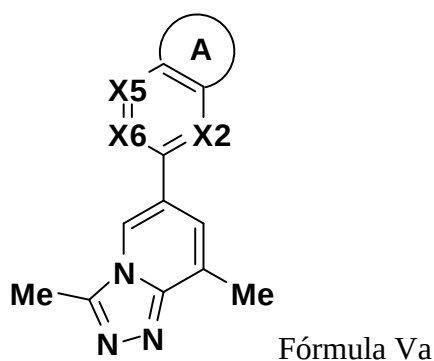
36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 32-35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{13} es -Y-Z, en donde Y es un enlace o $-CH_2-$, Z es $-SO_2R^b$ o $-N(R^a)SO_2R^b$, cada R^a es independientemente hidrógeno o alquilo, y R^b es alquilo;

R^1 es alquilo, cicloalquilalquilo o aralquilo; y

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi.

37. Un compuesto de fórmula Va:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde,

El anillo A es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N;

X2 es N o $C-R^{12}$, en donde R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

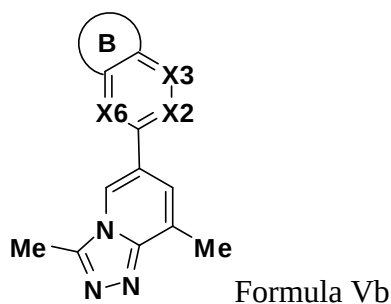
X5 es N o $C-R^{15}$, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi; y

X6 es N o $C-R^{16}$, en donde R^{16} es hidrógeno, halógeno o $-W-X$,

en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH-, y

X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

38. Un compuesto de fórmula Vb:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

El anillo B es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N, o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de S o N;

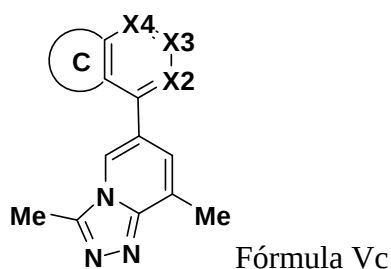
X2 es N o $C-R^{12}$, en donde R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X3 es N o $C-R^{13}$, en donde R^{13} es -Y-Z, en donde

Y se selecciona de un enlace, $-CH_2-$, o $-CH(\text{alquilo } C_1-C_4)-$, y

Z se selecciona de $-\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CON}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{COR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ o $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_3\text{R}^b$, cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y X_6 es N o $\text{C}-\text{R}^{16}$, en donde R^{16} es hidrógeno, halógeno o $-\text{W}-\text{X}$, en donde W es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

39. Un compuesto de la Fórmula Vc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde:

El anillo C es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene átomo de O, S o N;

X_2 es N o $\text{C}-\text{R}^{12}$, en donde R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X_3 es N o $\text{C}-\text{R}^{13}$, en donde R^{13} es $-\text{Y}-\text{Z}$, en el cual

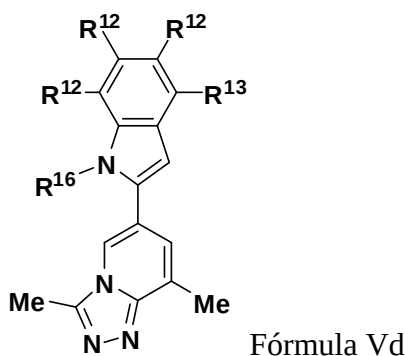
Y es un enlace, $-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}$ (alquilo C_1-C_4), y

Z es $-\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CON}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{COR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ o $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_3\text{R}^b$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y

R^b se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

X_4 es N o $\text{C}-\text{R}^{14}$, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, alquilo, cicloalquilo o alcoxi.

40. Un compuesto de Fórmula Vd, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde

cada R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R¹³ es -Y-Z, en donde Y es un enlace, -CH₂- o -CH (alquilo C₁-C₄) -, y Z es -SO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)SO₂N(R^a)₂, -CON(R^a)₂, -N(R^a)CO₂R^a, -N(R^a)CON(R^a)₂, -N(R^a)COR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OSO₂N(R^a)₂ o -N(R^a)SO₃R^b, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

R¹⁶ se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

41. Una composición que comprenda los siguientes compuestos:

N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metilbencimidazol-4-il]etanosulfonamida;

N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]etanosulfonamida;

N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida;

N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida;

N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida;

N-[7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida;

4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona;

4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona;

4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-etilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona;

N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)indol-4-il]metanosulfonamida;

N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indol-4-il]metanosulfonamida;

N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida;

N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida;

4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona;

2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il)isoquinolin-1-ona;

N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzotriazol-4-il]etanosulfonamida

N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]benzotriazol-4-il]etanosulfonamida;

4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-2-metilisoquinolina1uno;

4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-etilsulfonil-1-metilindazol-5-il]-2-metilisoquinolina1uno;

N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida

N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]bencimidazol-4-il]metanosulfonamida;

N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]benzimidazol-4-il]etanosulfonamida;

N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida;
 N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilbencimidazol-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)bencimidazol-4-il]etanosulfonamida;
 N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]etanosulfonamida;
 N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida;
 N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzimidazol-4-il]metanosulfonamida;
 4-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-2-metilisoquinolina 1uno;
 N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etoxibenzimidazol-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibencimidazol-4-il]metanosulfonamida;
 N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)bencimidazol-4-il]metanosulfonamida;
 4-(2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona;
 N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida;
 o una sal farmacéutica de cualquiera de estos.

42. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según se caracteriza en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

43. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, en donde el compuesto es 4-(2-etil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o 4-(2-ciclopropil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

44. Una forma de dosificación oral que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 42.