P-14820

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0000198**
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 6, obrando como apoderada de la sociedad CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC., domiciliada en San Diego, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **3299** notificado mediante comunicación electrónica el 22 de marzo de 2018, relacionado con los requerimientos formales de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Solicitudes divisionales – Caso particular

El examinador indica en el referido oficio que "*pese a haber presentado un capítulo descriptivo ajustado, acorde a la materia reclamada (Compuestos de la Fórmula (II)), en el cual se retiran las referencias a la materia reclamada en la solicitud parental (Compuestos de la Fórmula (I)), aún se observa una inconsistencia en la página 167, por cuanto se ejemplifica el esquema 1 que corresponde al proceso de preparación de compuestos de la Fórmula (I), en lugar del esquema 4, el cual corresponde al proceso de preparación de compuestos de la Fórmula (II), tal como lo enuncia el párrafo comprendido entre Pág. 167, línea 19 a Pág. 168, línea 2. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias*".

En este sentido, se indica al examinador que se presenta como anexo al presente memorial una nueva descripción de la solicitud divisional, la cual se ha modificado con el fin de incluir el Esquema 4 correspondiente con la materia de la solicitud divisional, y eliminar el Esquema 1 incluido por error en la descripción originalmente presentada. Se solicita a ese Despacho que, para la evaluación de la solicitud divisional, sean tenidas en cuenta los demás documentos presentados en la radicación del 11 de enero de 2018.

A la luz de las modificaciones realizadas, nos permitimos informar que la presente solicitud divisional se ajusta a las disposiciones del artículo 17 del Código de Procedimiento Administrativo y Contencioso Administrativo y de la Decisión 486/00.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. 3299 notificado mediante comunicación electrónica el 22 de marzo de 2018, solicito atentamente sea tenida en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

2. Anexos

2.1 Nuevo capítulo descriptivo.

Señor Director,

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

DESCRIPCIÓN

INHIBIDORES DE BROMODOMINIO

Referencia cruzada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 61/893.133, presentada el 18 de octubre de 2013, y Solicitud Provisional Estadounidense No. 61/931.467, presentada el 24 de enero de 2014, cuyos contenidos se incorporan mediante referencia en su totalidad.

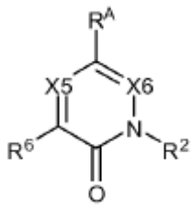
Antecedentes

Subsiste una necesidad en la técnica de un tratamiento efectivo del cáncer y la enfermedad neoplásica.

Breve Resumen de la Invención

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

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



Fórmula (II)

en donde,

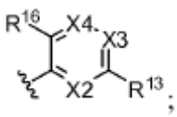
R^2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

X6 es C-H o N;

X5 es C-R^5 o N; dado que si X6 es N, entonces X5 es C-R^5, y si X5 es N, entonces X6 es CH;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi, -S-alquilo, cicloalquilalcoxi, heterociclilo, aralcoxi, heteroariloxi, ariloxi, alquiniloxi, o -N(H)COalquilo;

R^A es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -COR^{21}, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicliloxi, heteroarilalquiloxi, o alquiniloxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, -N(H)COX, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

dado que cuando X6 es N, entonces R^5 y R^6 no son hidrógeno.

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

Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Incorporación mediante referencia

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta especificación se incorporan aquí mediante referencia en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente que se incorpora mediante referencia.

Descripción detallada de la invención

Como se utiliza aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "y", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de los mismos conocidos por aquellos expertos en la técnica, y así

sucesivamente. Cuando se utilizan aquí rangos para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas en las mismas se pretende que se incluyan. El término "aproximadamente" cuando se hace referencia a un número o un rango numérico significa que el número o rango numérico al que se refiere es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o rango numérico puede variar entre 1% y 15% del número indicado o rango numérico. El término "que comprende" (y términos relacionados, tales como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no está destinado a excluir que, en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de la materia, la composición, método o proceso, o similares, descrita aquí, puede "consistir de" o “consistir esencialmente de” las características descritas.

Definiciones

Como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado adelante.

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

"Ciano" se refiere al radical -CN.

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

"Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

"Tioxo" se refiere al radical = S.

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

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

"Hidrazino" se refiere a radicales = $N-NH_2$.

"Alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene desde uno hasta quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{15}). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{13}). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_8). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_5). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_4). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_3). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_2). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C_1). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_5-C_{15}). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquilo comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_3-C_5). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propil (n -propilo), 1-metiletil (iso-propilo), 1-butil (n -butilo), 1-metilpropil (sec-butilo), 2-metilpropil (iso-butilo), 1,1-dimetiletil (tert-butilo), 1-pentil (n-pentilo). El alquilo se adhiere al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilo se sustituye opcionalmente 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) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo).

"Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-alquilo, donde alquilo es una cadena alquilo como se definió anteriormente.

“Alquenilo” se refiere a un grupo de radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace doble carbono- carbono, y que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo se adhiere al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo se sustituye opcionalmente 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) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo).

“Alquinilo” se refiere a un grupo de radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos de un enlace triple carbono- carbono, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo se adhiere al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo se sustituye opcionalmente 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) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o

trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo).

"Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solo de carbono y hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. La cadena de alquileno se adhiere al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de adhesión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquileno o a través de cualesquier dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquileno comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C_1-C_8). En otras realizaciones, un alquileno comprende uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C_1-C_5). En otras realizaciones, un alquileno comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C_1-C_4). En otras realizaciones, un alquileno comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C_1-C_3). En otras realizaciones, un alquileno comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C_1-C_2). En otras realizaciones, un alquileno comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquileno C_1). En otras realizaciones, un alquileno comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquileno comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquileno comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C_3-C_5). A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquileno se sustituye opcionalmente 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) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo).

“Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solo de carbono y hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace triple carbono- carbono y que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno se adhiere al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. En ciertas realizaciones, un alquinileno comprende dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2-C_8). En otras realizaciones, un alquinileno comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquinileno comprende dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2-C_4). En otras realizaciones, un alquinileno comprende 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 cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquinileno comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquinileno comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C_3-C_5). A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquinileno se sustituye opcionalmente 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) donde cada R^a es independientemente

hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo).

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático al retirar un átomo de hidrógeno de un átomo carbono en el anillo. El sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático solo contiene hidrógeno y carbono desde cinco hasta dieciocho átomos de carbono, donde por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillos es completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de π-electrones cíclico, deslocalizado (4n + 2) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del cual se derivan los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") significa que incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (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), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$-arilo donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de cadena de alquileno del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte arilo del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $–R^d$-arilo donde R^d es una cadena alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena alquenileno del radical aralquenilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.

"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 se sustituye

opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquinileno del radical aralquinilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquinileno.

"Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de cadena de alquileno del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte arilo del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo.

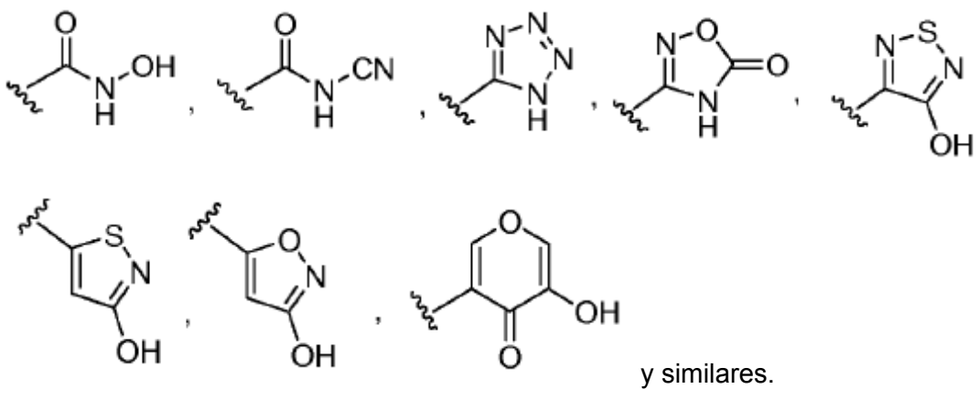
"Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillo fusionado o puenteado, que tiene desde tres hasta quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclilo comprende tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo se adhiere al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclilo puede ser saturado, (es decir, que contiene solo enlaces C-C sencillos) o insaturado (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples.) Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina como "cicloalquilo." Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Un carbociclilo también se denomina como "cicloalquenilo." Ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policícicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se indique específicamente de otra forma en la especificación, el término "carbociclilo" significa que incluye radicales carbociclilos que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-$N(R^a)_2$, -R^b-$N(R^a)_2$, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)$N(R^a)_2$, -R^b-O-R^c-C(O)$N(R^a)_2$, -R^b-$N(R^a)$C(O)OR^a, -R^b-$N(R^a)$C(O)R^a, -R^b-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (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), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-carbociclilo donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. La cadena de alquileno y el radical carbociclilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente.

"Carbociclilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-carbociclilo donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. La cadena de alquileno y el radical carbociclilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente.

"Carbociclilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-carbociclilo, donde R^c es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte de carbociclilo del radical carbociclilalquinilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo carbociclilo. En algunas realizaciones el grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. La parte de cadena de alquinileno del radical carbociclilalquinilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquinileno.

Como se utiliza aquí, "bioisóstero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o unidad estructural que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares como una unidad estructural de ácido carboxílico. Ejemplos de bioisoésteres de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,



y similares.

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

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, l-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que comprende dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado o puenteado. Los heteroátomos en el radical heterociclilo se pueden oxidar opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si está presente, se cuaternizan opcionalmente. El radical heterociclilo es parcialmente o completamente saturado. El heterociclilo se puede adherir al resto de la molécula a través de cualesquier átomo de los anillos. Ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el término "heterociclilo" significa que incluye radicales de heterociclilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-$OC(O)$-R^a, -R^b-$OC(O)$-OR^a, -R^b-$OC(O)$-$N(R^a)_2$, -R^b-$N(R^a)_2$, -R^b-$C(O)R^a$, -R^b-$C(O)OR^a$, -R^b-$C(O)N(R^a)_2$, -R^b-O-R^c-$C(O)N(R^a)_2$, -R^b-$N(R^a)C(O)OR^a$, -R^b-$N(R^a)C(O)R^a$, -R^b-

$N(R^a)S(O)_tR^a$ (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), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo adherido a N" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un nitrógeno y donde el punto de adhesión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para los radicales de heterociclilo. Ejemplos de dichos N-radicales de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, y imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o " heterociclilo adherido a C" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un heteroátomo y donde el punto de adhesión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales de heterociclilo. Ejemplos de dichos radicales de C-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

"Heterociclil alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$-heterociclilo donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo opcionalmente se adhiere al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heterociclilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquilose sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterocicliclo.

"Heterociclilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$-heterociclilo donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo opcionalmente se adhiere al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heterociclilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterocicliclo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende dos a diecisiete átomos de carbono y desde uno hasta seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se utiliza aquí, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillos es completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de π-electrones cíclico, deslocalizado (4n + 2) de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillo fusionado o puenteado. El heteroátomo(s) en el radical heteroarilo se oxida opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presente, se cuaternizan opcionalmente. El heteroarilo se adhiere al resto de la molécula a través de cualesquier átomo del anillo (s). Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-

benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, 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-hexahidrociclooctа [d] pirimidinilo, 5,6,7,8,9, 10-hexahidrociclooctа [d] piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа [d] piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1 ,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9, 10,10a-octahidrobenzo [h]quinazolinilo, 1-fenil- 1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d] pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d] pirimidinilo, pirido[3,4-d] pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5]tieno [2,3-d] pirimidinilo, 6,7,8,9- tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d] pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno [2,3-d] pirimidinilo, tieno[3,2-d] pirimidinilo, tieno[2,3-c] pridinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el término "heteroarilo" significa que incluye radicales heteroarilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (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), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un nitrógeno y donde el punto de adhesión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.

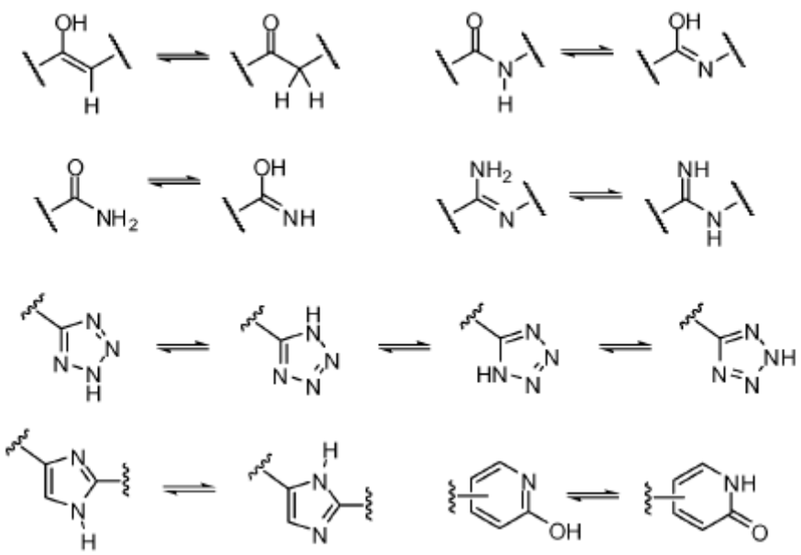
"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de adhesión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo opcionalmente se adhiere al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo opcionalmente se adhiere al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heteroarilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) - o (S) -. A menos que se indique lo contrario, se pretende que se contemplen todas las formas estereoisómeras de los compuestos descritos aquí por la presente descripción. Cuando los compuestos descritos aquí contienen enlaces dobles alqueno, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta descripción incluya ambos isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans.) De la misma manera, todos los posibles isómeros, así como sus mezclas racémicas y formas ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de un enlace doble alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como isómeros orto, meta y para alrededor de un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un cambio de protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados aquí pueden, en ciertas realizaciones, existir como tautómeros. En circunstancias en donde la tauromerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de diversos factores, que incluyen estado físico, temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que una circunstancia o evento descrito posteriormente o puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos cuando el evento o

circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no ser sustituido y que la descripción incluye ambos radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido y de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos aquí se pretende que abarque cualquier y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos aquí son sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

"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 otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxi alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico , ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Sales de ejemplo incluyen sales de sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos, y galacturonates (véase, por ejemplo, Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos se pueden preparar al poner 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 la que un experto en la técnica está familiarizado.

La "sal de adición de base farmacéuticamente adecuada" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia 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 base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. 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 aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas de origen natural sustituidas, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilenodianilina, N-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge et al., supra.

Como se utiliza aquí, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se utilizan de forma intercambiable aquí. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está siendo tratado. También, se logra un beneficio terapéutico

con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, que una mejora se observa en el paciente, no obstante que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se pueda haber hecho el diagnóstico de esta enfermedad.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o mediante solvolisis a un compuesto biológicamente activo descrito aquí. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte in vivo en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam).

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

El término "profármaco" también pretende incluir cualesquier portadores unidos covalentemente que liberan el compuesto activo in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describe aquí, se pueden preparar al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de una manera tal que las modificaciones se dividen, ya sea en manipulación rutinaria o in vivo, al compuesto activo progenitor. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxi, amino o mercapto está enlazado a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se divide para formar un hidroxilo libre, amino libre o grupo mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

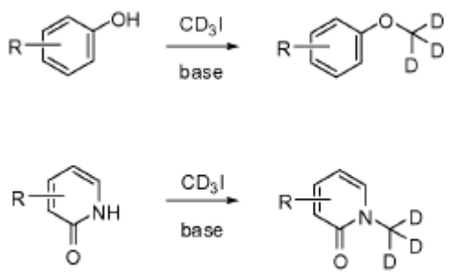
A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas aquí están destinadas a incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente descripción.

Los compuestos de la presente descripción contienen opcionalmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden marcar con isótopos, tales como, por ejemplo, deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se contemplan todas las sustituciones isotópicas con ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, ^{125}I. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sea radiactivos o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

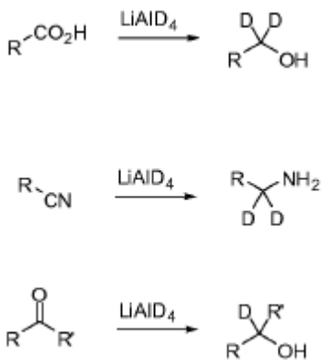
En ciertas realizaciones, los compuestos descritos aquí tienen algunos o todos los átomos de ^{1}H reemplazados con átomos de ^{2}H. Los métodos de síntesis para los compuestos derivados heterocíclicos sustituido que contiene deuterio son conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, solo los siguientes métodos sintéticos.

Los materiales de partida deuterados están fácilmente disponibles y se someten a los métodos sintéticos descritos aquí para proporcionar para la síntesis de compuestos de derivados heterocíclicos sustituidos que contienen deuterio. Un gran número de reactivos que contienen deuterio y componentes básicos están disponibles comercialmente de proveedores químicos, tales como Aldrich Chemical Co.

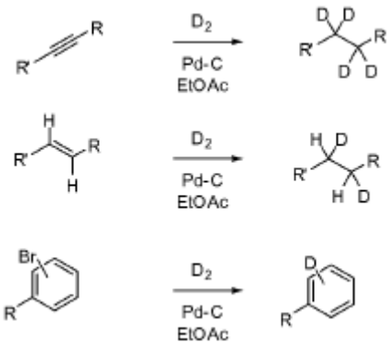
Los reactivos de transferencia de deuterio adecuados para uso en reacciones de sustitución nucleófila, tales como yodometano-d_3 (CD_3I), están fácilmente disponibles y se pueden emplear para la transferencia de un átomo de carbono sustituido por deuterio bajo condiciones de reacción de sustitución nucleófila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



Los reactivos de transferencia de deuterio, tales como el deuterio de litio y aluminio ($LiAlD_4$), se emplean para transferir deuterio bajo condiciones reductoras al sustrato de reacción. El uso de $LiAlD_4$ se ilustra, solo a modo de ejemplo, en los esquemas de reacción adelante.



Se emplean gas deuterio y catalizador de paladio para reducir enlaces carbono-carbono insaturados y para realizar una sustitución reductora de enlaces carbono-halógeno de arilo como se ilustra, solo a modo de ejemplo, en los esquemas de reacción adelante.



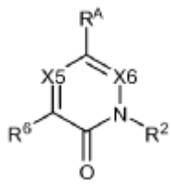
En una realización, los compuestos descritos aquí contienen un átomo de deuterio. En otra realización, los compuestos descritos aquí contienen dos átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos descritos aquí contienen tres átomos de deuterio. En otra realización, los compuestos descritos aquí 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 aquí se sustituye completamente con átomos de deuterio y no contiene átomos de hidrógeno ^1H no intercambiables. En una realización, el

nivel de incorporación de deuterio se determina por métodos de síntesis en los que se utiliza un componente básico sintético deuterado como material de partida.

Compuestos derivados de heterocíclicos sustituidos

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

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



Fórmula (II)

en donde,

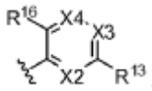
R^2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

X6 es C-H o N;

X5 es C-R^5 o N; dado que si X6 es N, entonces X5 es C-R^5, y si X5 es N, entonces X6 es CH;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi, -S-alquilo, cicloalquilalcoxi, heterociclilo, aralcoxi, heteroariloxi, ariloxi, alquiniloxi, o -N(H)COalquilo;

RA es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -COR^{21}, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicliloxi, heteroarilalquiloxi, o alquiniloxi;

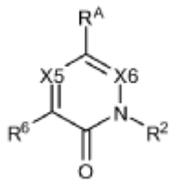
R^{16} es hidrógeno, halógeno, -N(H)COX, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

dado que cuando X6 es N, entonces R^5 y R^6 no son hidrógeno.

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



Fórmula (IIa)

en donde,

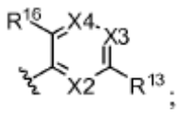
R^2 es CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X6 es C-H o N;

X5 es C-R^5 o N; dado que si X6 es N, entonces X5 es C-R^5, y si X5 es N, entonces X6 es CH;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi, o cicloalquilalcoxi;

R^A es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, o -CH_2-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

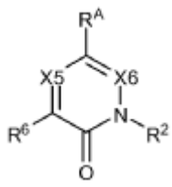
dado que cuando X6 es N, entonces R^5 y R^6 no son hidrógeno.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X2 es C-R^{12}, X3 es C-R^{14}, y X4 es C-R^{15}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X5 es C-R^5. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde R^6 es hidrógeno, halógeno, o alquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde Z es -N(R^{22})SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde Z es -N(R^{22})$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde Z es -CON(R^{22})$_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde Z es -N(R^{22})CO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde Z es - N(R^{22})CON(R^{22})$_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), en donde el R^6 es CD_3.

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



Fórmula (IIb)

en donde,

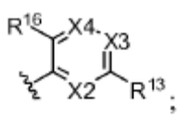
R^2 es CH_3;

X6 es C-H;

X5 es C-R^5;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es halo en o alquilo;

R^A es 

;

X2 es N;

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, o -CH_2-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N;

X4 es C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

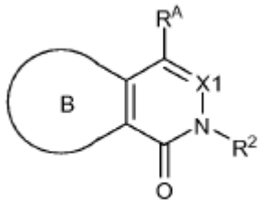
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde R^6 es halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde R^6 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde R^6 es alquilo C_1-C_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde R^6 es alquilo C_1.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb) en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde Z es -

$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb) en donde Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula en donde Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde Z es $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde R^{21} es alquilo C_1-C_2.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde W es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde W es un enlace y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde W es un enlace y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde W es un enlace y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), en donde el R^6 es CD_3.

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



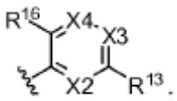
Fórmula (III)

en donde,

R^2 es CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X1 es C-H o N;

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

R^A es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, $-CH_2-$, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$, o $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi; o opcionalmente cuando X4 es C-R^{15}, R^{14} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

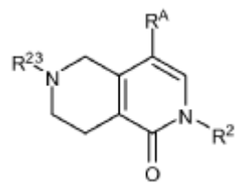
R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando X4 es C-R^{15}, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X2 es C-R^{12}, X3 es C-R^{14}, y X4 es C-R^{15}.

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



Fórmula (IIIa)

en donde,

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

R^{23} se selecciona de alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR^{24}, -CO_2R^{24}, -$CONH(R^{24})$, -$CON(R^{24})_2$, o SO_2R^{24}; y

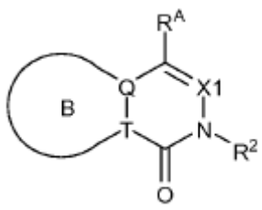
cada R^{24} se selecciona independientemente de alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde Z es -$CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde Z es -$N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde Z es -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona

un compuesto de la Fórmula (III), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquinilo.

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



Fórmula (IV)

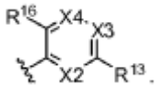
en donde,

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

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

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X1 es C-H o N;

R^A es 

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, o -CH_2-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

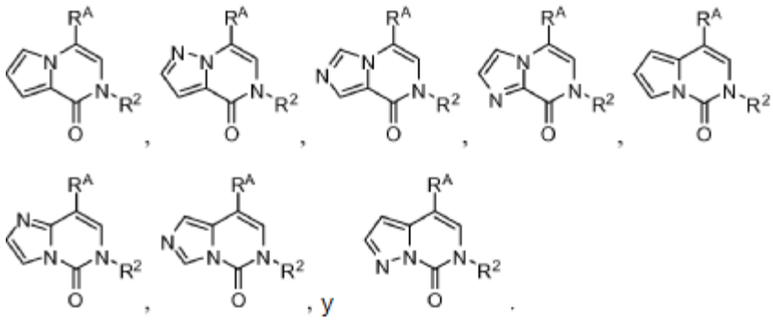
R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

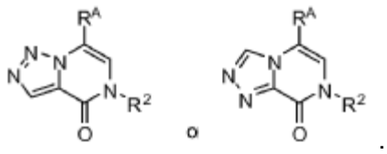
cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X2 es C-R^{12}, X3 es C-R^{14}, y X4 es C-R^{15}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde el compuesto de la Fórmula (IV) se selecciona del grupo:



Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde el compuesto de la Fórmula (IV) tiene la estructura:

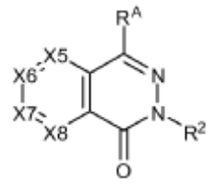


Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Q es N y T es C. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Q es C y T es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Z es -$CON(R^{22})_2$ .Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Z es -$N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Z es - $N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde R^{21}es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un

compuesto de la Fórmula (IV), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo.

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



Fórmula (V)

en donde,

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X5 es C-R^5 o N;

X6 es C-R^6 o N;

X7 es C-R^7 o N;

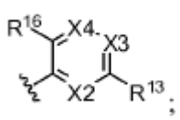
X8 es C-R^8 o N; en donde no más de dos de X5, X6, X7, o X8 pueden ser N;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^8 es hidrógeno, halógeno, o alquilo;

R^A es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, o -CH_2-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo,

heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

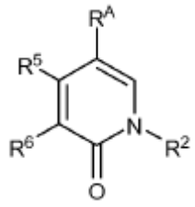
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X2 es C-R^{12}, X3 es C-R^{14}, y X4 es C-R^{15}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R es CD_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde ninguno de X5, X6, X7, o X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^5 yR^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^7 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^6 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^6 es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^6 es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^6 es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^6 es un arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde Z es -$CON(R^{22})_2$ Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde Z es -$N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde

Z es -N(R^{22})CON(R^{22})$_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (V), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno, y R^6 es heteroarilo.

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



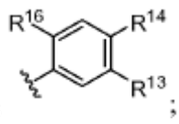
Fórmula (VIa)

en donde,

R^2 es CH_3 o CD_3;

R^5 es hidrógeno o CH_3;

R^6 es hidrógeno, CH_3, Cl, F, Br, NH_2, $N(CH_3)_2$, NH(alquilo), o CD_3;

R^A es 

;

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace o -CH_2-;

Z es -SO_2R^{21};

R^{14} es hidrógeno, F, o Cl;

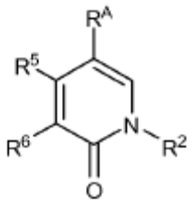
R^{16} es -W-X, en donde W es -O- o -NH-, y X se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH_2-(ciclopropilo), C_6H_5, 4-fluoro (C_6H_4), 2,4-difluoro (C_6H_3), 2-fiuoro(C_6H_4), 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, oxolan-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, y 4-hidroxiciclohexilo; y

cada R^{21} es CH_3 o CH_2CH_3.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIa), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIa), en donde Y es -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIa), en donde W es -O-. Otra

realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIa), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIa), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIa), en donde R^2 es CD_3.

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



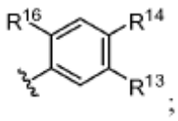
Fórmula (VIb)

en donde,

R^2 es CH_3 o CD_3;

R^5 es hidrógeno o CH_3;

R^6 es hidrógeno, CH_3, Cl, F, Br, NH_2, $N(CH_3)_2$, NH(alquilo), o CD_3;

R^A es  ;

R^{13} es $-NHSO_2R^{21}$;

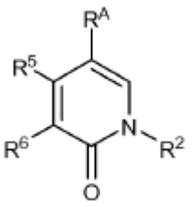
R^{14} es hidrógeno, F, o Cl;

R^{16} es -W-X, en donde W es -O- o -NH-, y X se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH_2-(ciclopropilo), C_6H_5, 4-fluoro (C_6H_4), 2,4-difluoro (C_6H_{21}), 2-fluoro (C_6H_4), 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, oxolan-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, y 4-hidroxiciclohexilo; y

cada R^{21} es CH_3 o CH_2CH_3.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIb), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIb), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIb), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIb), en donde R^2 es CD_3.

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



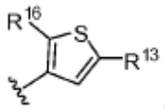
Fórmula (VIc)

en donde

R^2 es CH_3 o CD_3;

R^5 es hidrógeno o CH_3;

R^6 es hidrógeno, CH_3, Cl, F, Br, NH2, $N(CH_3)_2$, NH(alquilo), o CD_3;

R^A es  ;

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace o $-CH_2-$;

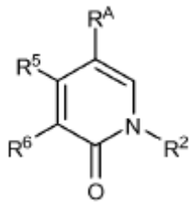
Z es $-SO_2R^{21}$;

R^{16} es -W-X, en donde W es -O- o -NH-, y X se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH_2-(ciclopropilo), C_6H5, 4-fluoro (C_6H_4), 2,4-difluoro (C_6H_3), 2-fluoro (C_6H_4), 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, oxolan-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, y 4-hidroxiciclohexilo; y

cada R^{21} es CH_3 o CH_2CH_3.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIc), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIc), en donde Y es $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIc), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIc), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIc), en donde R^2es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIc), en donde R^2 es CD_3.

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



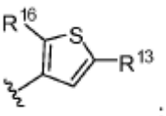
Fórmula (VId)

en donde,

R^2 es CH_3 o CD_3;

R^5 es hidrógeno o CH_3;

R^6 es hidrógeno, CH_3, Cl, F, Br, NH2, $N(CH_3)_2$, NH(alquilo), o CD_3;

R^A es  ;

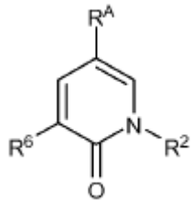
R^{13} es $–NHSO_2R^{21}$;

R^{16} es -W-X, en donde W es -O- o -NH-, y X se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH_2-(ciclopropilo), C_6H5, 4-fluoro (C_6H_4), 2,4-difluoro (C_6H), 2-fluoro (C_6H_4), 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, oxolan-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, y 4-hidroxiciclohexilo; y

cada R^{21} es CH_3 o CH_2CH_3.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VId), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VId), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VId), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VId), en donde R^2 es CD_3.

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

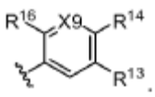


Fórmula (VIe)

en donde

R^2 es hidrógeno, CH_3, o CHF_2;

R^6 es CH_3 CD_3, ciclopropilo, $NH(CH_3)$, $NH(CH_2CH_3)$, F, o Cl;

R^A es 

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de -NH- o $-CH_2-$;

Z se selecciona de $-SO_2R^{21}$;

R^{14} es hidrógeno, CH_3, o F;

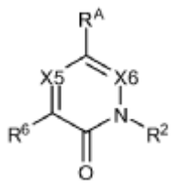
X9 es N o CH;

R^{16} es -W-X, en donde W es -O- o -NH-, y X se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, CH_2-(ciclopropilo), $CH_2CH_2CFH_2$, 2,4-difiuoro(C_6H_3), 2,3-difiuoro(C_6H_3), 2-cloro-4-fluoro (C_6H_3), 2-fluoro (C_6H_4), y 2-cloro(C_6H_4); y

cada R^{21} se selecciona independientemente de CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CHF_2$, CH_2-(ciclopropilo), y ciclopropilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIe), en donde Y es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIe), en donde Y es $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIe), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIe), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIe), en donde X9 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIe), en donde X9 es CH. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIe), en donde R^2 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIe), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIe), en donde R^2 es CHF_2.

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



Fórmula (VII)

en donde,

R^2 es CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

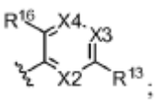
X6 es C-H o N;

X5 es C-R^5 o N; dado que si X6 es N, entonces X5 es C-R^5, y si X5 es N, entonces X6 es CH;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

cicloalquilalquinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, cicloalquilalquilamino, alkox , cicloalquiloxi, cicloalquilalcoxi, alquil-S-, cicloalquil-S-, y cicloalquilalquil-S-;

R^A es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi; o opcionalmente cuando X4 es C-R^{15}, R^{14} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando X4 es C- R^{15}, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

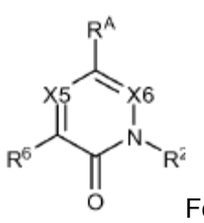
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X2 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X2 es C-R^{12}, X3 es C-R^{14}, y X4 es C-R^{15}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X5 es C-R^5. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde R^6 es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde R^6 es heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde R^6 es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde R^6 es alcoxi, cicloalquiloxi, o cicloalquilalcoxi.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde Z es -N(R^{22})SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde Z es -N(R^{22})$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde Z es -$CON(R^{22})_2$ Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde Z es -N(R^{22})CO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde Z es -N(R^{22})$CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VII), en donde el R^6 es CD_3.

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



Fórmula (VIIa)

en donde,

R^2 es CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

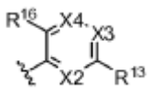
X6 es C-H o N;

X5 es C-R^5 o N; dado que si X6 es N, entonces X5 es C-R^5, y si X5 es N, entonces X6 es CH;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

cicloalquilalquinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, cicloalquilalquilamino, alcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalcoxi, alquil-S-, cicloalquil-S-, y cicloalquilalquil-S-;

R^A es 

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})COR^{21}$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi; o opcionalmente cuando X4 es C-R^{15}, R^{14} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando X4 es C- R^{15}, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando R^{21} y R^{22} son alquilo, R^{21} y R^{22} se conectan para formar un anillo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

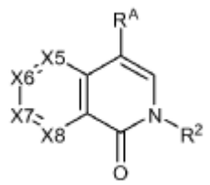
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X2 es C-R^{12}, X3 es C-R^{14}, y X4 es C-R^{15}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X5 es C-R^5. Otra

realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa, en donde R^6 es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde R^6 es heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde R^6 es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde R^6 es alcoxi, cicloalquiloxi, o cicloalquilalcoxi.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde R^{22} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde ambos R^{21} y R^{22} son alquilo y se conectan para formar un anillo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIa), en donde el R^6 es CD_3.

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



Fórmula (VIII)

en donde,

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X5 es C-R^5 o N;

X6 es C-R^6 o N;

X7 es C-R^7 o N;

X8 es C-R^8 o N; en donde no más de dos de X5, X6, X7, o X8 pueden ser N;

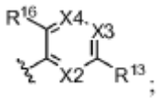
R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o

heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^8 es hidrógeno, halógeno, o alquilo;

R^A es  ;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, $-CH_2-$, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$, o $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi; o opcionalmente cuando X4 es C-R^{15}, R^{14} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando X4 es C- R^{15}, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

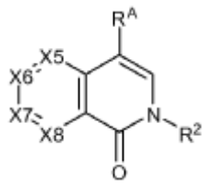
cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^2 es CD_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde ninguno de X5, X6, X7, o X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la

Fórmula (VIII), en donde R^7 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^6 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^6 es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^6 es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^6 es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^6 es un arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde Z es $-SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde Z es $-SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde Z es $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde X4 es $C\text{-}R^{15}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^5 yR^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno, y R^6 es heteroarilo.

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



Fórmula (VIIIa)

en donde,

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X5 es $C\text{-}R^5$ o N;

X6 es $C\text{-}R^6$ o N;

X7 es $C\text{-}R^7$ o N;

X8 es $C\text{-}R^8$ o N; en donde no más de dos de X5, X6, X7, o X8 pueden ser N;

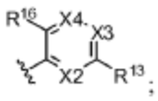
R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^8 es hidrógeno, halógeno, o alquilo;

R^A es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})COR^{21}$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi; o opcionalmente cuando X4 es C-R^{15}, R^{14} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando X4 es C- R^{15}, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando R^{21} y R^{22} son alquilo, R^{21} y R^{22} se conectan para formar un anillo; y

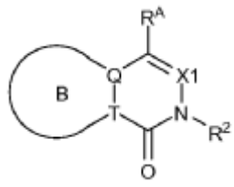
cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^2 es CD_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde ninguno de X5, X6, X7, o X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^7 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^6 es un halógeno. Otra realización proporciona un

compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^6 es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^6 es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^6 es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^6 es un arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^{22} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde ambos R^{21} y R^{22} son alquilo y se conectan para formar un anillo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (VIIIa), en donde R^5 yR^8 son hidrógeno, y R^6 es heteroarilo.

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



Fórmula (IX)

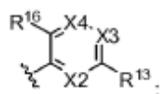
en donde,

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

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

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X1 es C-H o N;

R^A es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, $-CH_2-$, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$, o $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi; o opcionalmente cuando X4 es C-R^{15}, R^{14} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

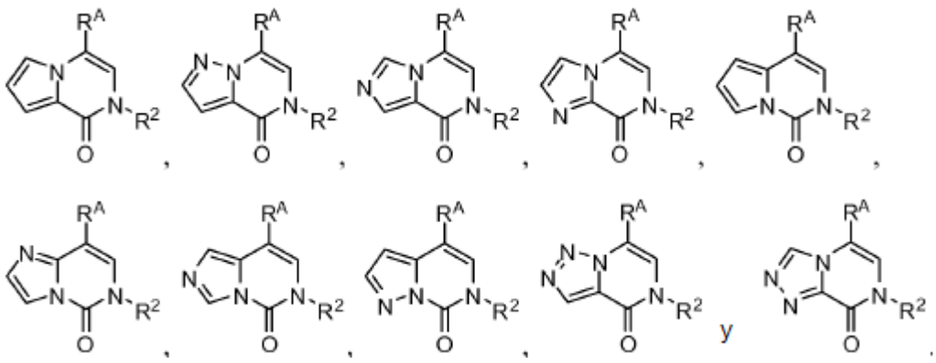
R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando X4 es C- R^{15}, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X2 es C-R^{12}, X3 es C-R^{14}, y X4 es C-R^{15}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde el compuesto de la Fórmula (IX) se selecciona del grupo:



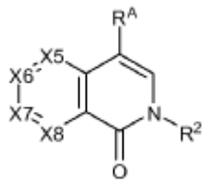
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Q es N y T es C. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Q es C y T es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Z es $-SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Z es $-SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX),

en donde Z es - $N(R^2)CON(R^2)_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde R^{21} es alquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (IX), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo.

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



Fórmula (XII)

en donde,

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X5 es C-R^5 o N;

X6 es C-R^6 o N;

X7 es C-R^7 o N;

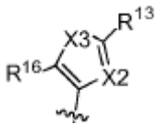
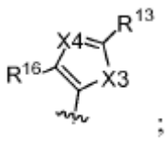
X8 es C-R^8 o N; en donde no más de dos de X5, X6, X7, o X8 pueden ser N;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^8 es hidrógeno, halógeno, o alquilo;

R^A es  o  ;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, $-CH_2-$, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$, o $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es S;

X4 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi;

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

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

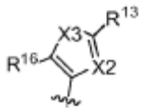
cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^2 es CD_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde ninguno de X5, X6, X7, o X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^5 yR^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^7 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^6 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^6 es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^6 es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^6 es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^6 es un arilo.

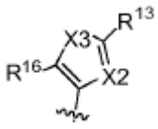
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde Z es $-SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde Z es $-SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde Z es - $N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona

un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno, y R^6 es heteroarilo.

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

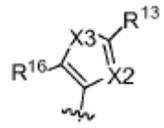


Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^A es



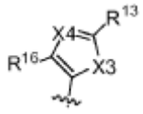
y X2 es N.

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

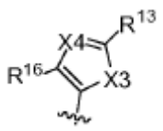


y X2 es C-R^{12}.

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

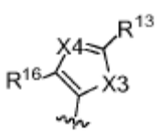


Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XII), en donde R^A es



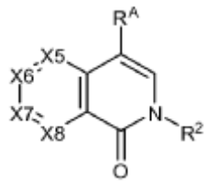
y X4 es N.

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



y X4 4es C-R^{14}

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



Fórmula (XIII)

en donde,

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X5 es C-R^5 o N;

X6 es C-R^6 o N;

X7 es C-R^7 o N;

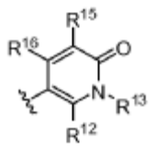
X8 es C-R^8 o N; en donde no más de dos de X5, X6, X7, o X8 pueden ser N;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^8 es hidrógeno, halógeno, o alquilo;

R^A es 

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$SO_2N(R^{22})_2$, o -$CON(R^{22})_2$;

R^{15} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; u opcionalmente, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

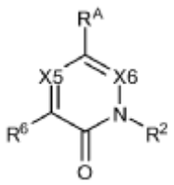
cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^2 es CD_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde ninguno de X5, X6, X7, o X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^7 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^6 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^6 es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^6 es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^6 es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^6 es un arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde Z es $-SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde Z es $-SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIII), en donde R^5 yR^8 son hidrógeno, y R^6 es heteroarilo.

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



Fórmula (XIV)

en donde,

R^2 es CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

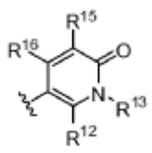
X6 es C-H o N;

X5 es C-R^5 o N; dado que si X6 es N, entonces X5 es C-R^5, y si X5 es N, entonces X6 es CH;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

cicloalquilalquinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, cicloalquilalquilamino, alcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalcoxi, alquil-S-, cicloalquil-S-, y cicloalquilalquil-S-;

R^A es 

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$SO_2N(R^{22})_2$, o -$CON(R^{22})_2$;

R^{15} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; u opcionalmente, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

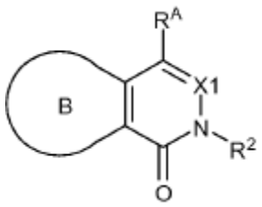
cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde X5 es C-R^5. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde R^6 es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde R^6 es heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde R^6 es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde R^6 es alcoxi, cicloalquiloxi, o cicloalquilalcoxi.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde Z es -$CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde R^{21} es alquilo,

cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIV), en donde el R^6 es CD_3.

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



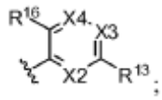
Fórmula (XV)

en donde,

El anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un átomo de oxígeno o azufre;

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X1 es C-H o N;

R^A es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, $-CH_2-$, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$, o $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi; u opcionalmente cuando X4 es C-R^{15}, R^{14} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

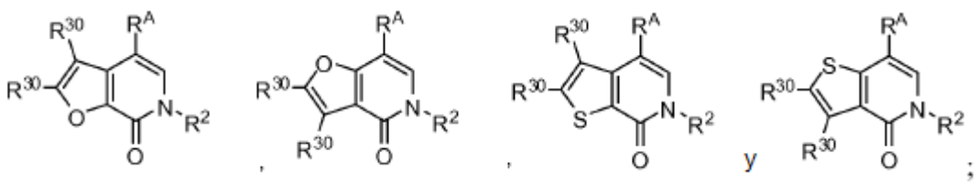
cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando X4 es C- R^{15}, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

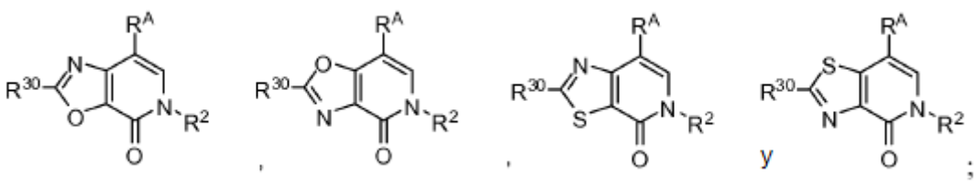
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X2 es C-R^{12}, X3 es C-R^{14}, y X4 es C-R^{15}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde el compuesto de la Fórmula (XV) tiene una fórmula seleccionada de:



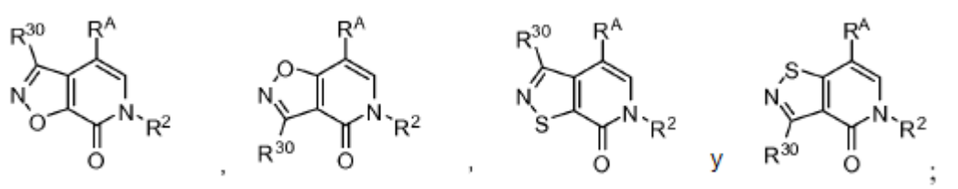
en donde cada R^{30} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; y R^{31} es alquilo C_1-C_4.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde el compuesto de la Fórmula (XV) tiene una fórmula seleccionada de:



en donde cada R^{30} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; y R^{31} es alquilo C_1-C_4.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde el compuesto de la Fórmula (XV) tiene una fórmula seleccionada de:



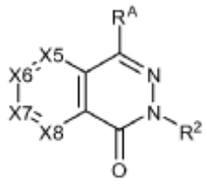
en donde cada R^{30} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; y R^{31} es alquilo C_1-C_4.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Z es $-SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Z es $-SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde Z es $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde R^{21} es alquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X3 es C-R^{14}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquinilo.

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



Fórmula (XVI)

en donde,

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X5 es C-R^5 o N;

X6 es C-R^6 o N;

X7 es C-R^7 o N;

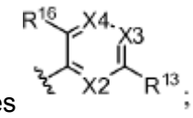
X8 es C-R^8 o N; en donde no más de dos de X5, X6, X7, o X8 pueden ser N;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^8 es hidrógeno, halógeno, o alquilo;

R^A es  ;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi; o opcionalmente cuando X4 es C-R^{15}, R^{14} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o opcionalmente cuando X4 es C- R^{15}, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

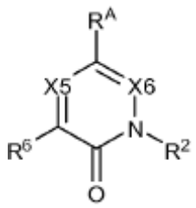
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X3 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X2 y X3 son N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X2 es C-R^{12}, X3 es C-R^{14}, yX4 es C-R^{15}

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^2 es CD_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X7 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X8 es N. Otra

realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde ninguno de X5, X6, X7, o X8 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^5 yR^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^7 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^6 es un halógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^6 es un heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^6 es un arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^6 es un alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^6 es un arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde Z es $-SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde Z es $-SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde Z es $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X4 es $C-R^{15}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno, y R^6 es heteroarilo.

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



Fórmula (XVII)

en donde,

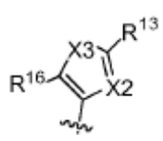
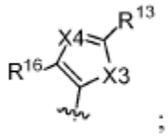
R^2 es CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X6 es C-H o N;

X5 es $C-R^5$ o N; dado que si X6 es N, entonces X5 es $C-R^5$, y si X5 es N, entonces X6 es CH;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, cicloalquilalquilamino, alcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalcoxi, alquil-S-, cicloalquil-S-, y cicloalquilalquil-S-;

R^A es  o  ;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, $-CH_2-$, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$, o $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es S;

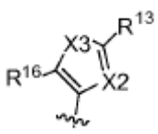
X4 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi;

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

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

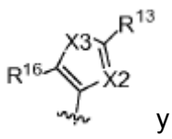
cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

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

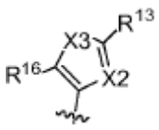
 .

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

R1

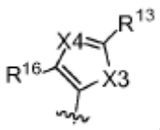
 y X2 es N.

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

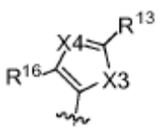


y X2 es C-R^{12}.

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

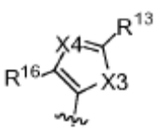


Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde R^A es



y X4 es N.

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



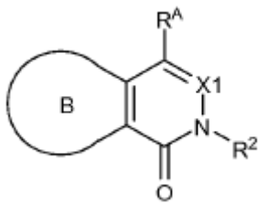
y X4 es C-R^{14}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde X6 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde X6 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde X5 es C-R^5. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde X5 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde R^6 es hidrógeno, halógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde R^6 es heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde R^6 es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde R^6 es alcoxi, cicloalquiloxi, o cicloalquilalcoxi.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde Z es -$CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde Z es -$N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde Z es - $N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde R^{21} es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en

donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XVII), en donde el R^6 es CD_3.

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



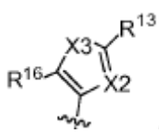
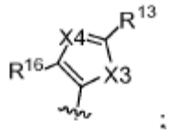
Fórmula (XVIII)

en donde,

R^2 es CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X1 es C-H o N;

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

R^A es  o  ;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es S;

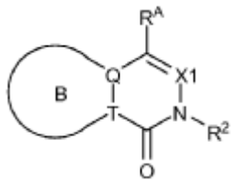
X4 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi;

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

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

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



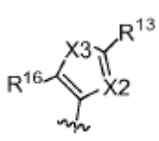
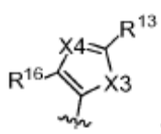
Fórmula (XIX)

en donde,

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

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

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3; X1 es C-H o N;

R^A es  o  ;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, $N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es S;

X4 es N o C-R , en donde R es hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi;

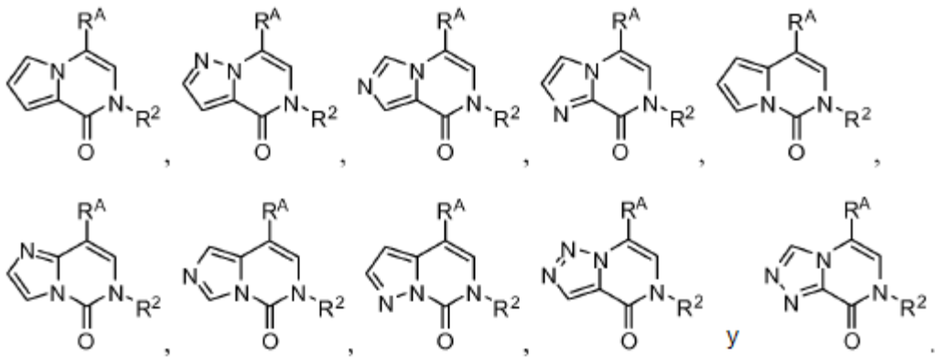
R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde X2 es C-R^{12}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde X4 es C-R^{14}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde el compuesto de la Fórmula (XIX) se selecciona del grupo:

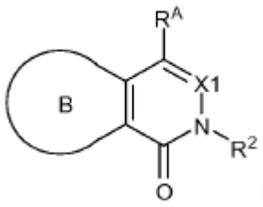


Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Q es N y T es C. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Q es C y T es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Y es un $-CH_2-$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Z es $-SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Z es $-SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Z es $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Z es $-CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Z es $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde Z es $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XIX), en donde R^{21} es alquilo.

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

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



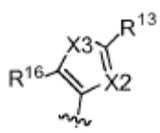
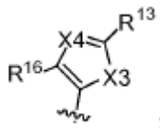
Fórmula (XX)

en donde,

El anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un átomo de oxígeno o azufre;

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X1 es C-H o N;

RA es  o  ;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, $N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es S;

X4 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi;

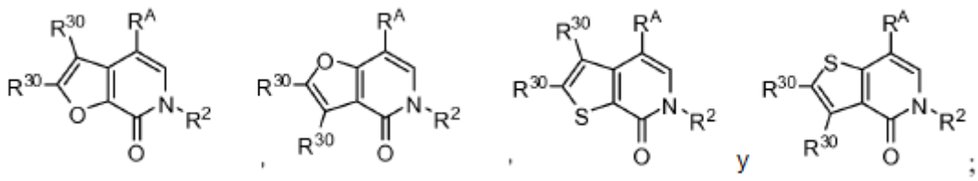
R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

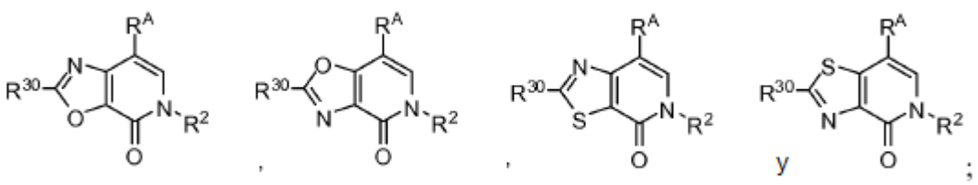
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde X2 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde X4 es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde X2 es C-R^{12}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde X4 es C-R^{14}.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde el compuesto de la Fórmula (XX) tiene una fórmula seleccionada de:



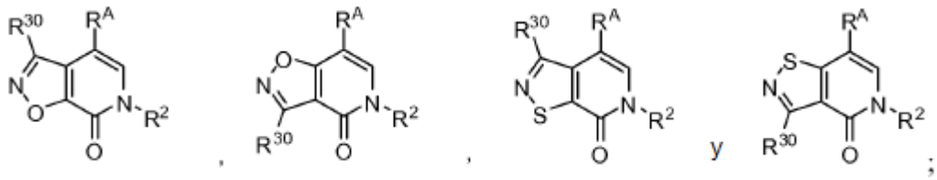
en donde cada R^{30} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; y R^{31} es alquilo C_1-C_4.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde el compuesto de la Fórmula (XX) tiene una fórmula seleccionada de:



en donde cada R^{30} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; y R^{31} es alquilo C_1-C_4.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde el compuesto de la Fórmula (XX) tiene una fórmula seleccionada de:



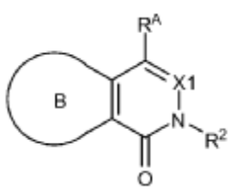
en donde cada R^{30} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; y R^{31} es alquilo C_1-C_4.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde R es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde Z es -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde Z es -$CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde Z es -$N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde Z es -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XX), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XV), en donde R^{21} es alquilo.

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

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



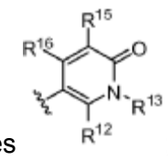
Fórmula (XXI)

en donde,

R^2 es CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X1 es C-H o N;

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

R^A es  ;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$SO_2N(R^{22})_2$, o -$CON(R^{22})_2$;

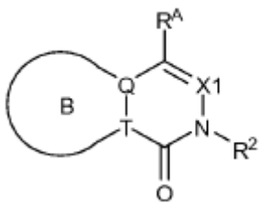
R^{15} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; u opcionalmente, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

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



Fórmula (XXII)

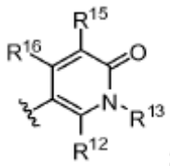
en donde,

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

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

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X1 es C-H o N;

R^A es  ;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$SO_2N(R^{22})_2$, o -$CON(R^{22})_2$;

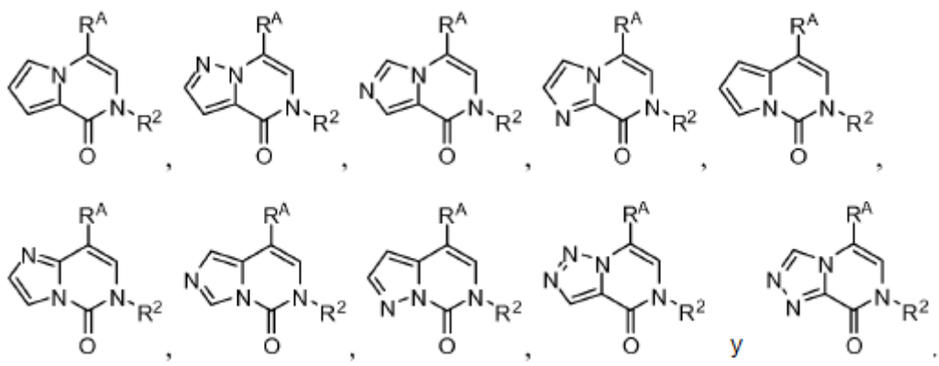
R^{15} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; u opcionalmente, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde el compuesto de la Fórmula (XXII) se selecciona del grupo:

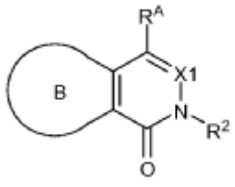


Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde Q es N y T es C. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde Q es C y T es N. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde Z es -$CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde R^{21} es alquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo.

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

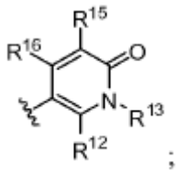


Fórmula (XXIII)

en donde,

El anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un átomo de oxígeno o azufre;

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3; X1 es C-H o N;

R^A es 

;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de -CH_2-, o -CH(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$SO_2N(R^{22})_2$, o -$CON(R^{22})_2$;

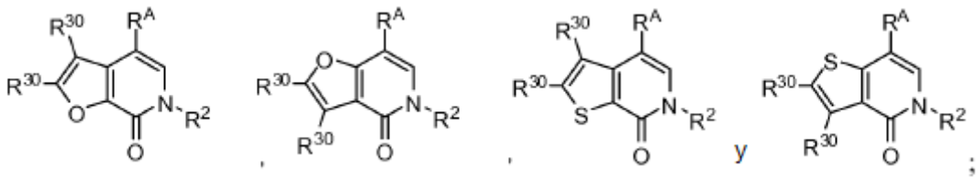
R^{15} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; u opcionalmente, R^{16} y R^{15} se conectan para formar un anillo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

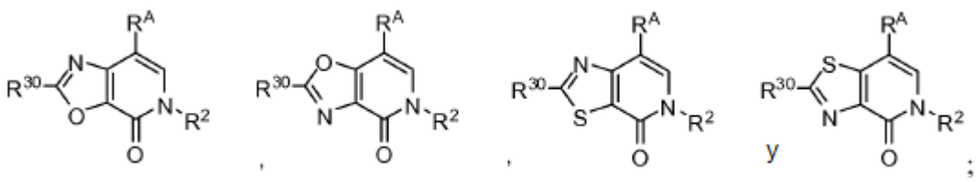
cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

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



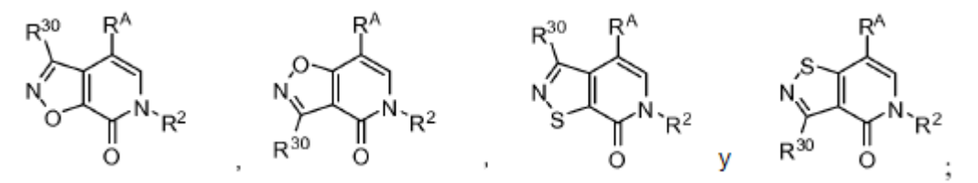
en donde cada R^{30} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; y R^{31} es alquilo C_1-C_4.

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



en donde cada R^{30} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; y R^{31} es alquilo C_1-C_4.

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



en donde cada R^{30} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_4, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; y R^{31} es alquilo C_1-C_4.

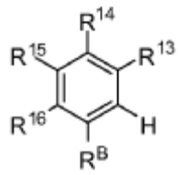
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde R^2 es CH_3. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde X1 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde X1 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde Y es un -CH_2-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde Z es - SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde Z es - $SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde Z es - $CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde R^{21} es alquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde W es -NH-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde X es cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde X es cicloalquilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde W es -O- y X es alquinilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquilo. Otra

realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIII), en donde W es -O- y X es cicloalquilalquinilo.

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



Fórmula (XXIV)

en donde,

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, o $-CH_2-$;

Z se selecciona de $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_3R^{21}$, o $-N(R^{22})_2$;

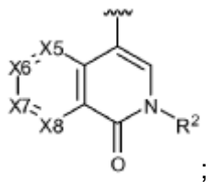
R^{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3, o alcoxi C_1-C_3;

R^{15} es halógeno o U-V, en donde U es un enlace, -O-, o $-CH_2-$; y V es -CN, alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^{16} es hidrógeno;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^B es 

;

en donde

R^2 es CH_3;

X5 es C-H;

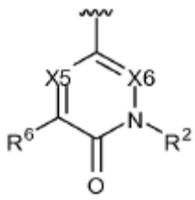
X6 es C-R^6;

X7 es C-R^7;

X8 es C-H;

R^6 es hidrógeno, o halógeno;

R^7 es hidrógeno, o halógeno; o



R^B es

en donde

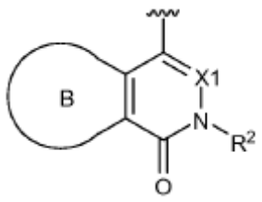
R^2 es CH_3;

X6 es C-H;

X5 es C-R^5;

R^5 es hidrógeno, o halógeno;

R^6 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, o halógeno; o



R^B es

en donde

El anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un átomo de oxígeno o azufre;

R^2 es CH_3; y

X1 es C-H.

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

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

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

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

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{22} es hidrógeno o metilo.

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

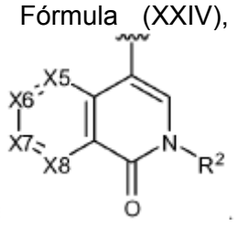
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde U es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde U es -O-.

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

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

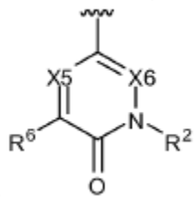
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un enlace, Z es $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, U es -O-, y V es arilo, aralquilo o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente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

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

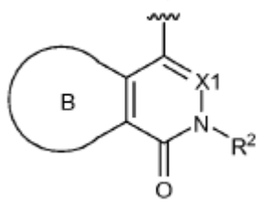


Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es halógeno, y R^7 es hidrógeno.

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

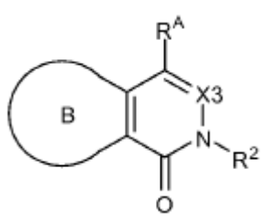
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^B es 

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

Otra realización proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^B es 

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

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

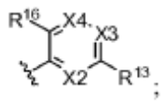


Fórmula (XXV)

en donde,

el anillo B es un anillo carbociclico no aromático, de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido; R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X3 es C-H o N;

RA es 

;

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

R^{13} es -Y-Z;

Y se selecciona de un enlace, o -CH_2-;

Z se selecciona de -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$, o -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 es N o C-R^{14}, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo, o alcoxi;

X4 es N o C-R^{15}, en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, o alcoxi;

R^{16} es hidrógeno, halógeno, o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S-, o -NH-, y X se selecciona de alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{21} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; y

cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde El anillo B es un anillo carbociclico no aromático, de 5 miembros opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde El anillo B es un anillo carbociclico no aromático, de 6 miembros opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde El anillo B es un anillo carbociclico no aromático, de 7 miembros opcionalmente sustituido.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es CH_3.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X3 es C-H. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X3 es N.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un enlace. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un -CH_2-.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -SO_2R^{21}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -$N(R^{22})SO_2R^{21}$.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -$SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -$CON(R^{22})_2$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -$N(R^{22})CO_2R^{21}$. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{21} es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{21} es alquilo.

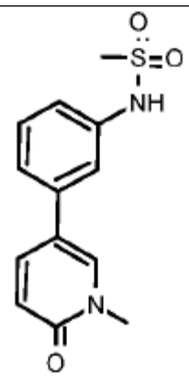
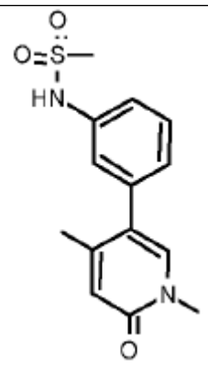
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo.

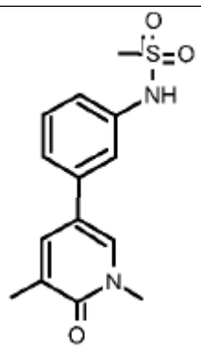
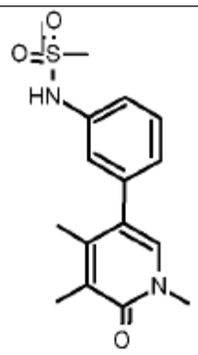
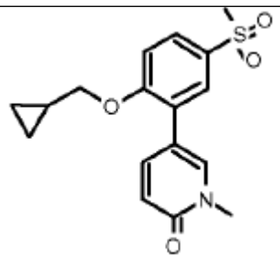
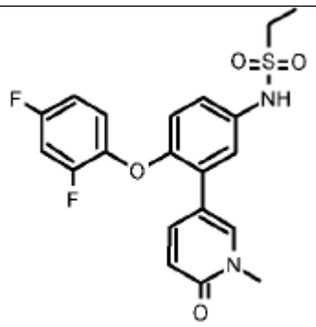
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X4 es C-R^{15}. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es -O-. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es -NH-.

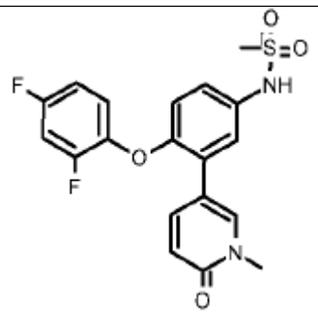
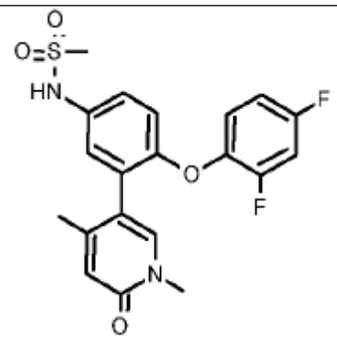
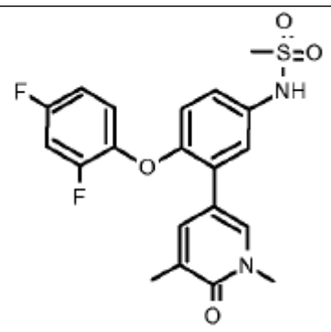
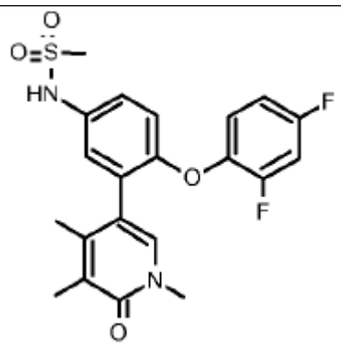
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es cicloalquilalquilo.

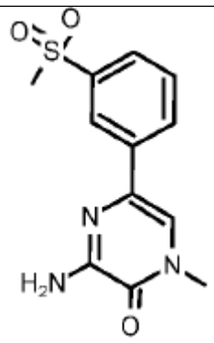
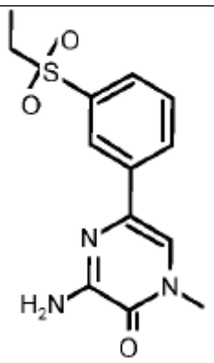
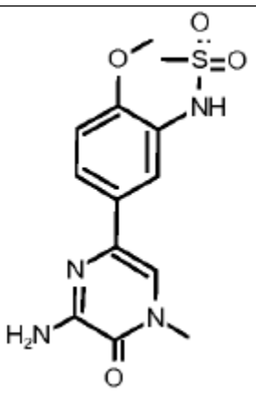
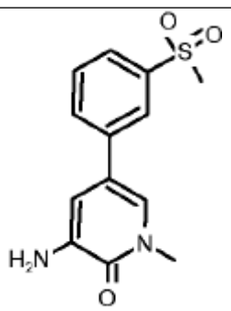
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es -O- y X es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es -O- y X es arilo. Otra realización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

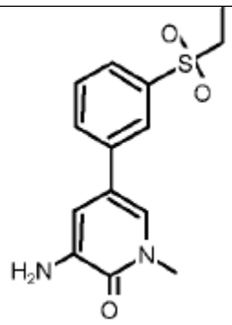
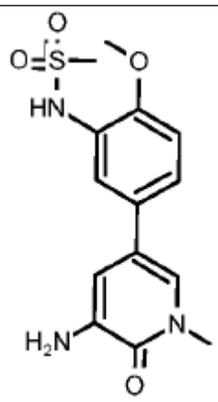
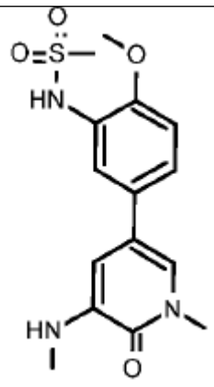
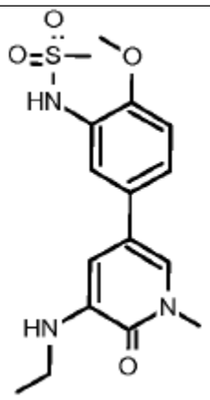
En algunas realizaciones, el compuesto derivado de heterocíclico sustituido descrito aquí tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1.

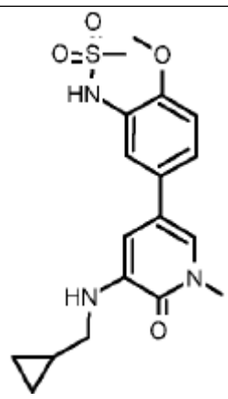
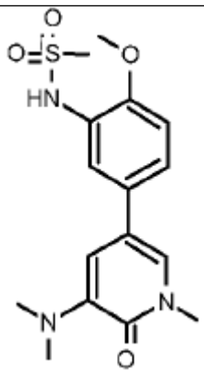
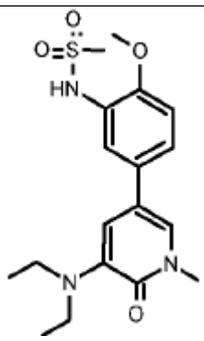
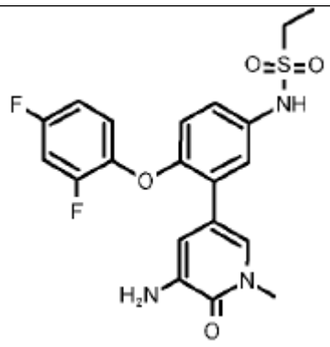
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
94		N- [3- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
95		N- [3- (1,4-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida

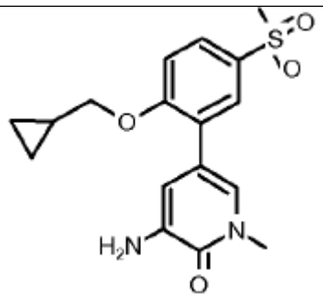
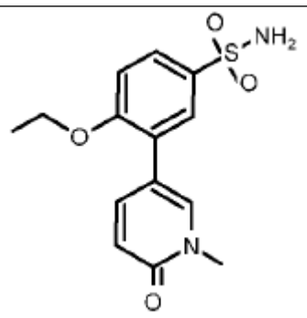
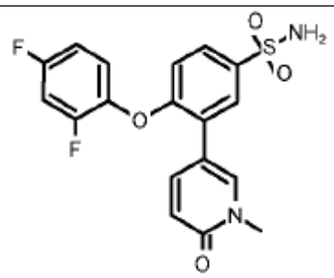
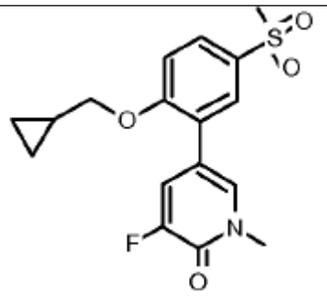
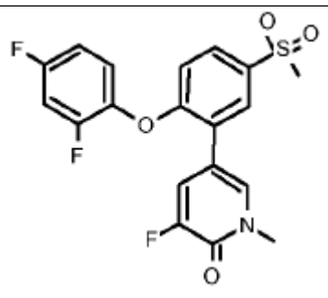
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
96		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
97		N- [3- (1,4,5-trimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
98		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona
99		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida

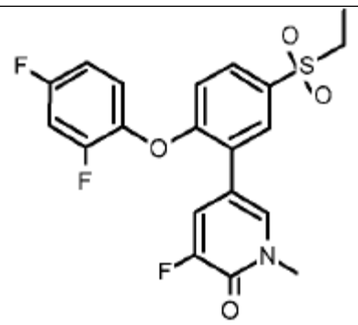
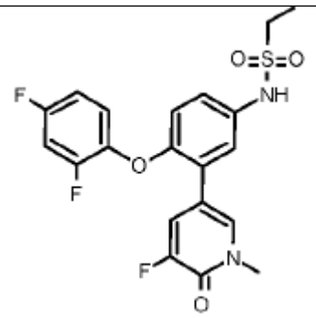
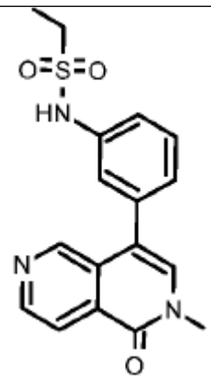
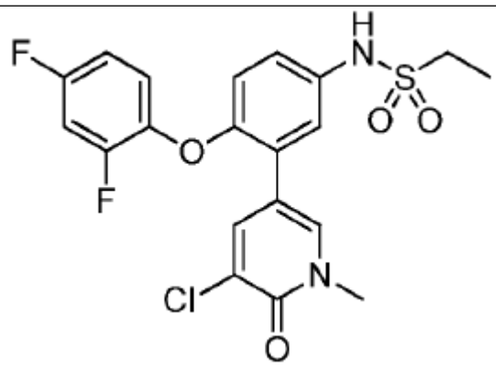
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
100		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
101		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,4-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
102		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
103		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,4,5-trimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida

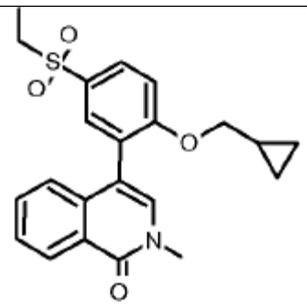
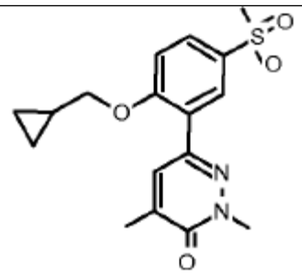
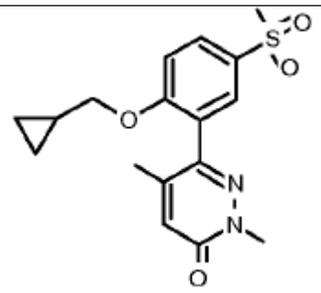
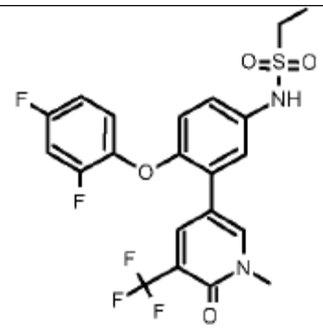
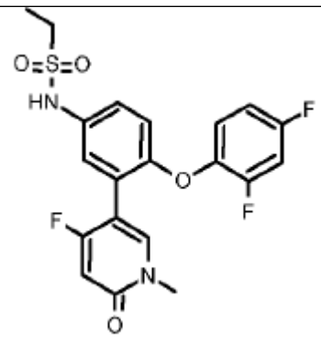
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
104		3-amino -1- metil -5- (3-metilsulfonilfenil) pirazin -2- ona
105		3-amino -5- (3-etilsulfonilfenil) -1-metilpirazin -2- ona
106		N- [5- (6-amino -4- metil -5-oxopirazin -2- il) -2- metoxifenil] metano sulfonamida
107		3-amino -1- metil -5- (3-metilsulfonilfenil) piridin -2- ona

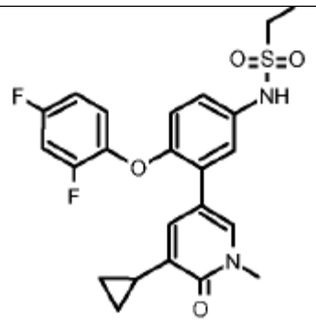
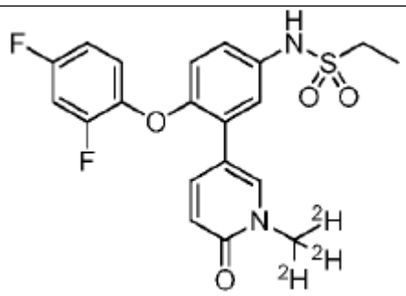
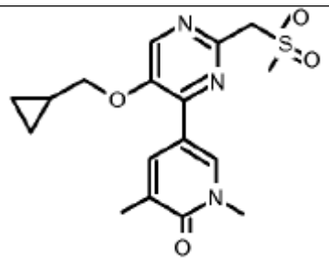
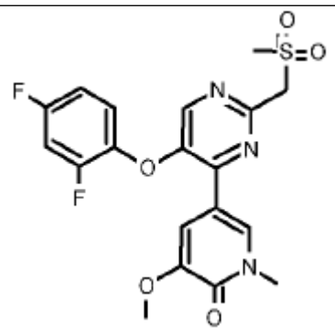
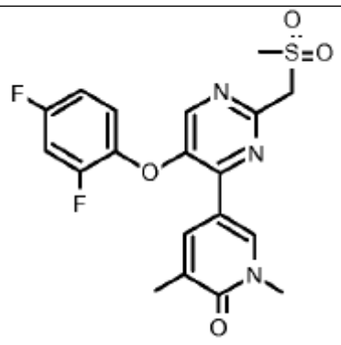
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
108		3-amino -5- (3-etilsulfonilfenil) -1- metilpiridin -2- ona
109		N- [5- (5-amino -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -2- metoxifenil] metano sulfonamida
110		N- [2-metoxi -5- [1-metil -5- (metilamino) -6- oxopiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida
111		N- [5- [5- (etilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] -2- metoxifenil] metano sulfonamida

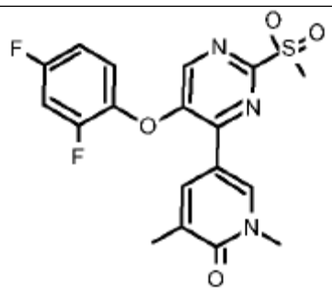
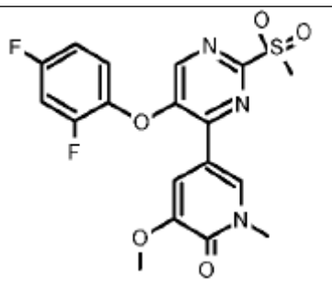
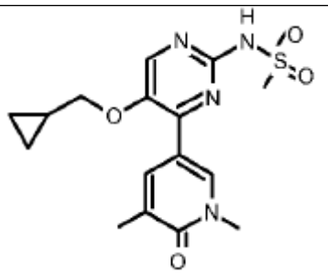
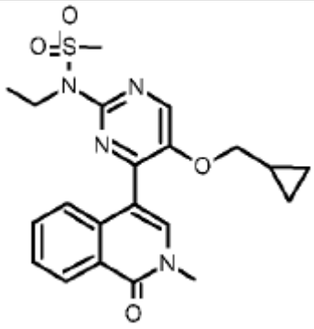
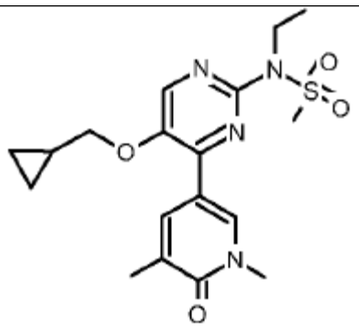
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
112		N- [5- [5- (ciclopropilmetilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] -2- metoxifenil] metano sulfonamida
113		N- [5- [5- (dimetilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] -2- metoxifenil] metano sulfonamida
114		N- [5- [5- (dietilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] -2- metoxifenil] metano sulfonamida
115		N- [3- (5-amino -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -4- (2,4- difluorofenoxi) fenil] etano sulfonamida

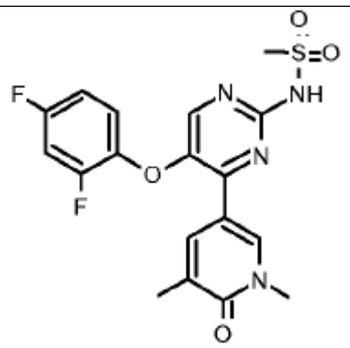
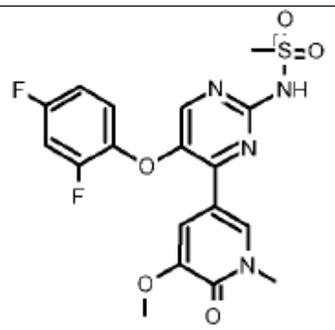
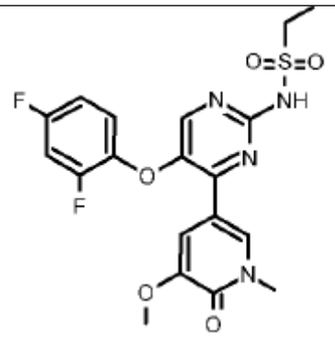
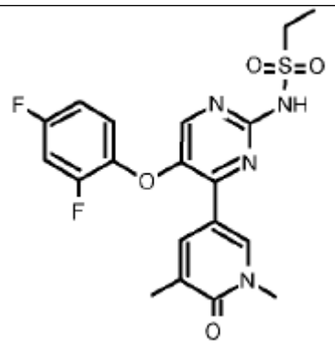
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
116		3-amino -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona
117		4-etoxi -3- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida
118		4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida
119		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- fluoro -1- metilpiridin -2- ona
120		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- fluoro -1- metilpiridin -2- ona

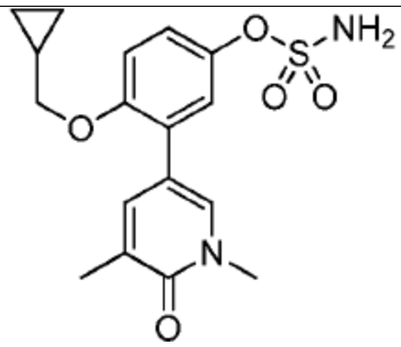
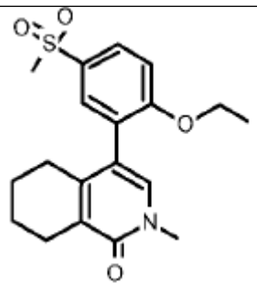
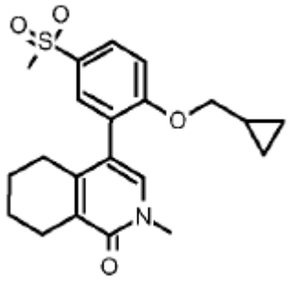
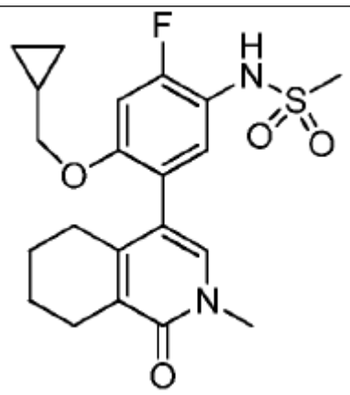
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
121		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- fluoro -1- metilpiridin -2- ona
122		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- fluoro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida
123		N- [3- (2-metil -1- oxo-2,6-naftiridin -4- il) fenil] etano sulfonamida
134		N- [3- (5-cloro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -4- (2,4- difluorofenoxi) fenil] etano sulfonamida

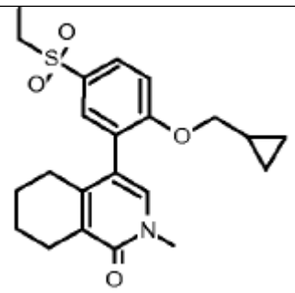
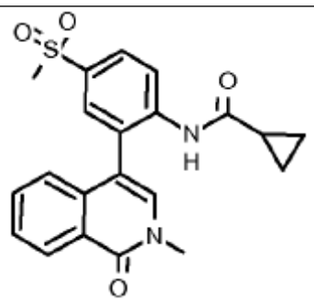
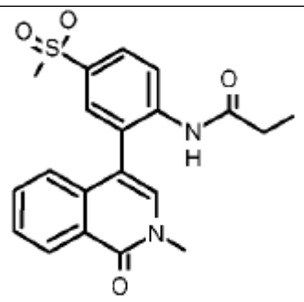
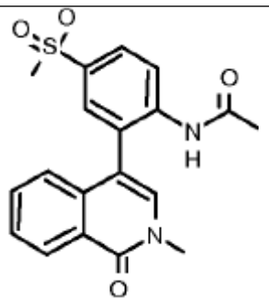
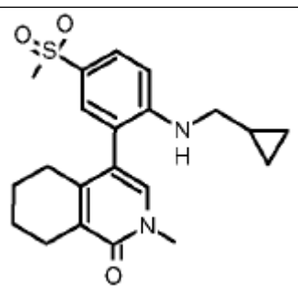
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
135		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -2- metilisoquinolin -1- ona
136		6- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -2,4- dimetilpiridazin -3- ona
137		6- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -2,5- dimetilpiridazin -3- ona
138		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1- metil -6- oxo -5- (trifluorometil) piridin -3- il] fenil] etano sulfonamida
139		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (4- fluoro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida

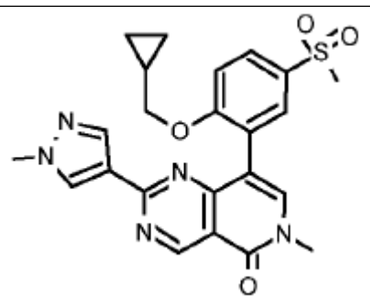
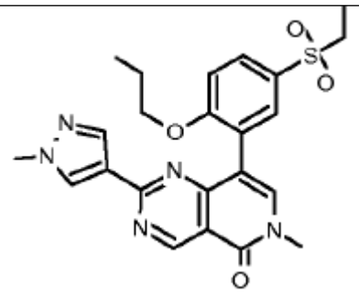
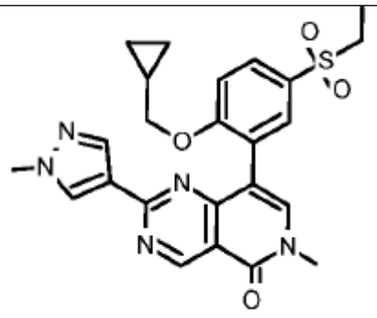
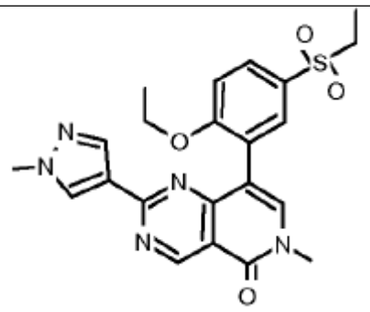
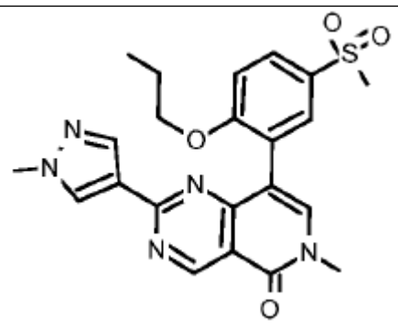
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
140		N- [3- (5-ciclopropil -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -4- (2,4- difluorofenoxi) fenil] etano sulfonamida
141		N-{4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1- ($^2H_3$)metil -6- oxopiridin -3- il] fenil} etano sulfonamida
144		5- [5- (ciclopropilmetoxi) -2- (metilsulfonilmetil) pirimidin -4- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
146		5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- (metilsulfonilmetil) pirimidin -4- il] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona
147		5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- (metilsulfonilmetil) pirimidin -4- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona

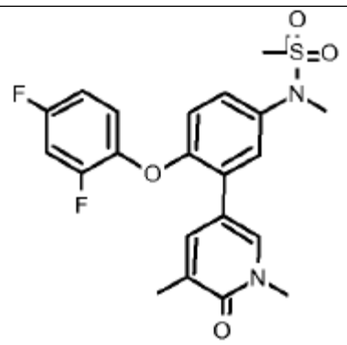
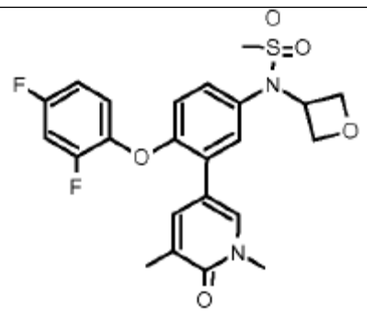
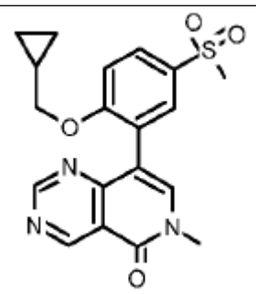
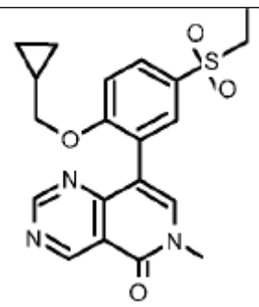
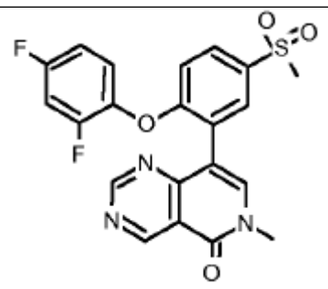
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
149		5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- metilsulfonilpirimidin -4- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
150		5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- metilsulfonilpirimidin -4- il] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona
153		N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (1,5- dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida
161		N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] -N-etilmetano sulfonamida
162		N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (1,5- dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] -N-etilmetano sulfonamida

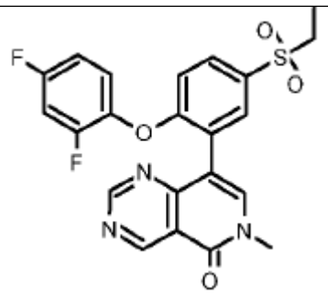
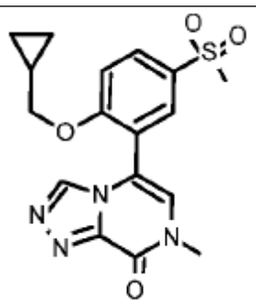
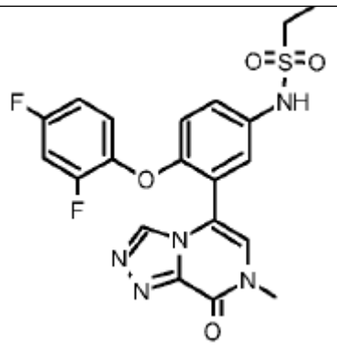
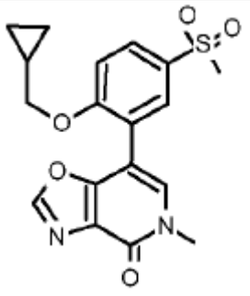
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
166		N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida
167		N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida
168		N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
169		N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida

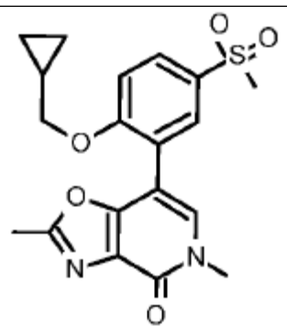
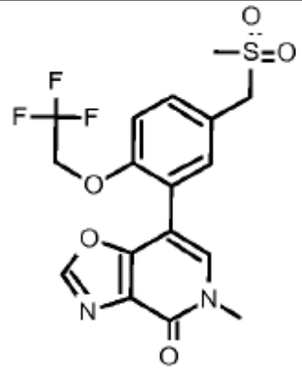
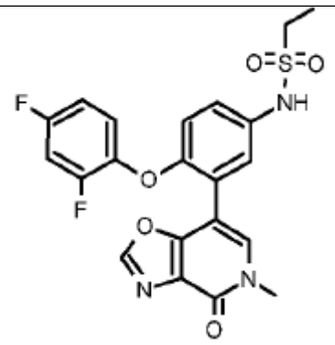
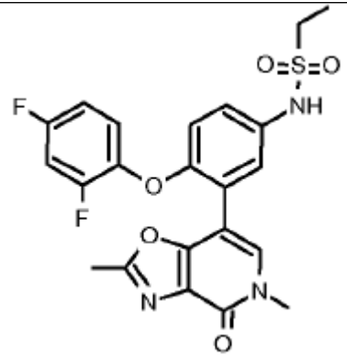
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
215		[4- (ciclopropilmetoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] sulfamato
216		4- (2-etoxi -5- metilsulfonilfenil) -2-metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -1- ona
217		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -2- metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -1- ona
218		N- [4- (ciclopropilmetoxi) -2- fluoro -5- (2-metil -1- oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida

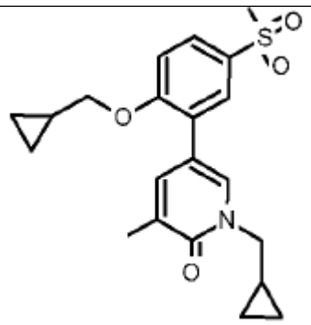
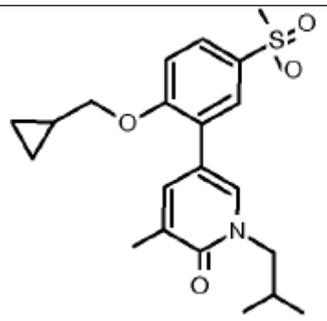
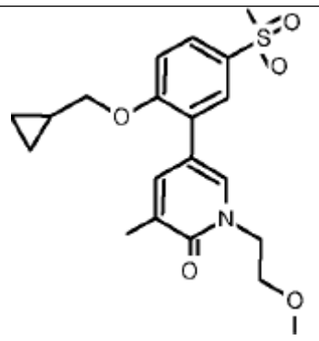
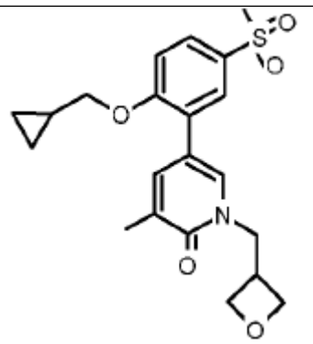
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
219		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -2- metil-5,6,7,8- tetrahidroisoquinolin -1- ona
220		N- [2- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -4- metilsulfonilfenil] ciclo- propano carboxamida
221		N- [2- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -4- metilsulfonilfenil] propanamida
222		N- [2- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -4- metilsulfonilfenil] acetamida
223		4- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -2- metil-5,6,7,8- tetrahidroisoquinolin -1- ona

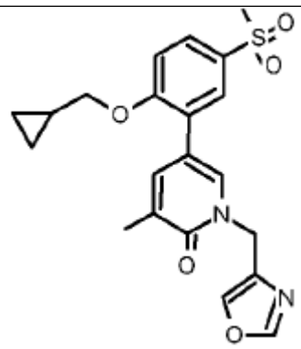
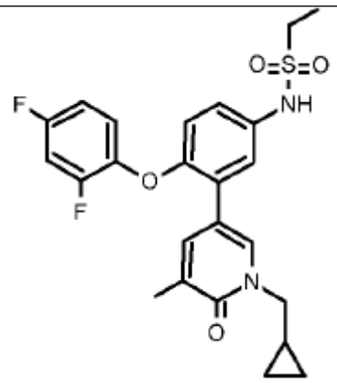
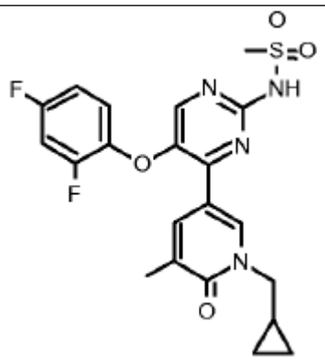
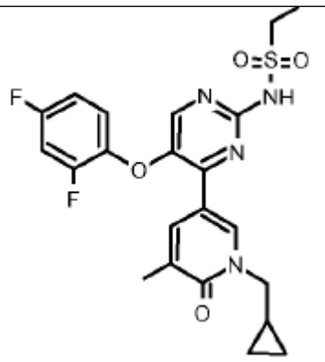
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
224		8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metil -2- (1- metilpirazol -4- il) pirido[4,3- d]pirimidin -5- ona
225		8- (5-etilsulfonil -2- propoxifenil) - 6- metil -2- (1-metilpirazol -4- il) pirido[4,3-d]pirimidin -5- ona
226		8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -6- metil -2- (1- metilpirazol -4- il) pirido[4,3- d]pirimidin -5- ona
227		8- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -6- metil -2- (1-metilpirazol -4- il) pirido[4,3-d]pirimidin -5- ona
228		6-metil -2- (1-metilpirazol -4- il) -8- (5-metilsulfonil -2- propoxifenil) pirido[4,3-d]pirimidin -5- ona

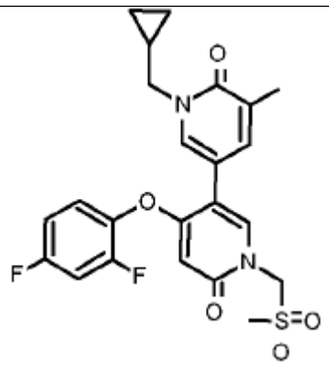
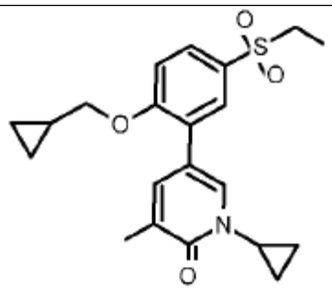
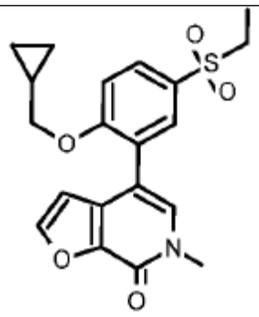
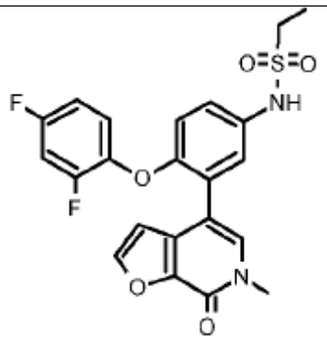
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
229		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] -N-metilmetano sulfonamida
230		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] -N- (oxetan -3- il) metano sulfonamida
231		8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -6-metilpirido[4,3-d]pirimidin -5- ona
232		8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -6- metilpirido[4,3-d]pirimidin -5- ona
233		8- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5-metilsulfonilfenil] -6-metilpirido[4,3-d]pirimidin -5- ona

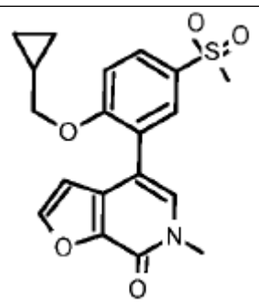
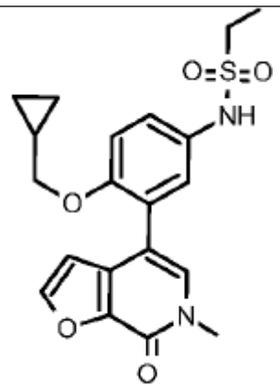
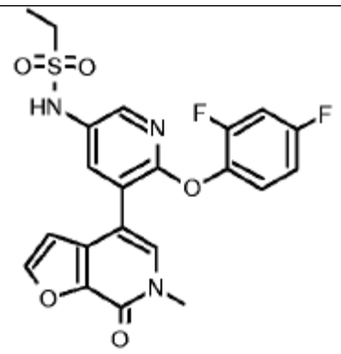
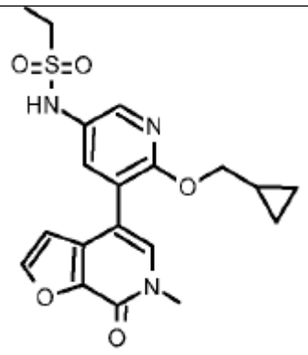
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
234		8- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- etilsulfonilfenil] -6- metilpirido[4,3-d]pirimidin -5- ona
235		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -7- metil- [1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin -8- ona
236		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (7- metil -8- oxo- [1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin -5- il) fenil] etano sulfonamida
237		7- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -5- metil- [1,3] oxazolo [4,5-c] piridin -4- ona

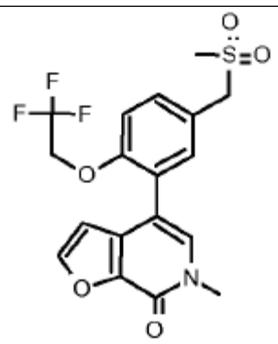
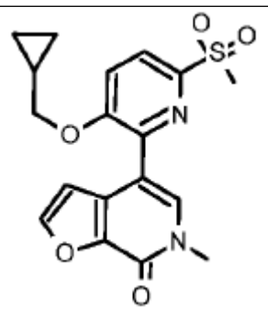
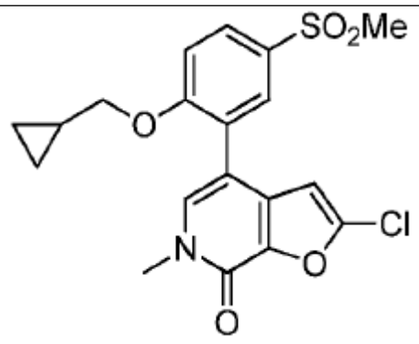
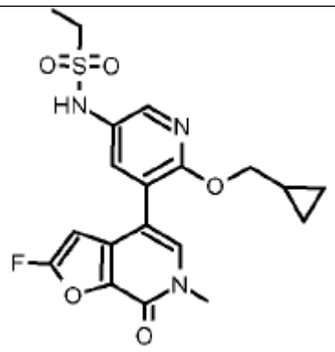
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
238		7- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -2,5-dimetil- [1,3] oxazolo [4,5-c] piridin -4- ona
239		5-metil -7- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] - [1,3] oxazolo [4,5-c] piridin -4- ona
240		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5-metil -4- oxo- [1,3] oxazolo [4,5-c] piridin -7- il) fenil] etano sulfonamida
241		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2,5-dimetil -4- oxo- [1,3] oxazolo [4,5-c] piridin -7- il) fenil] etano sulfonamida

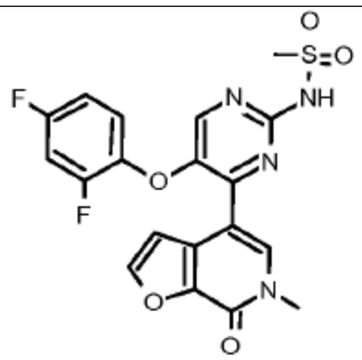
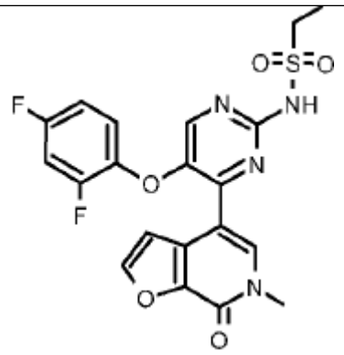
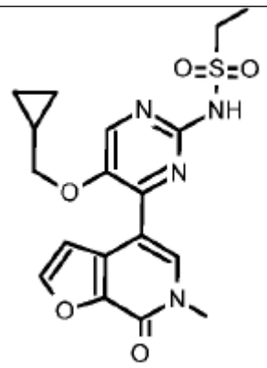
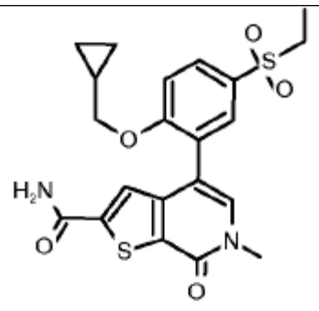
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
242		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- (ciclopropilmetil) -3- metilpiridin -2- ona
243		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metil -1- (2- metilpropil) piridin -2- ona
244		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- (2-metoxietil) -3- metilpiridin -2- ona
245		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metil -1- (oxetan -3- ilmetil) piridin -2- ona

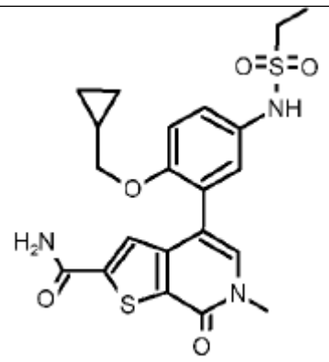
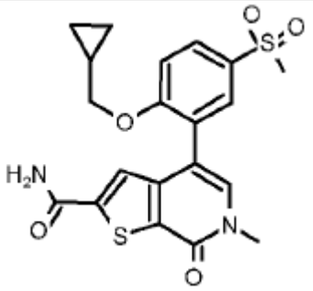
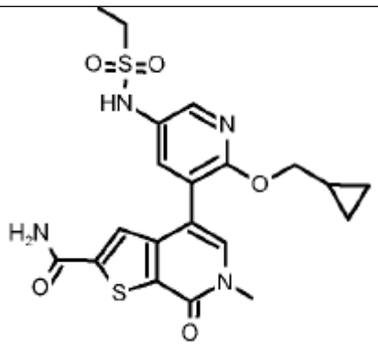
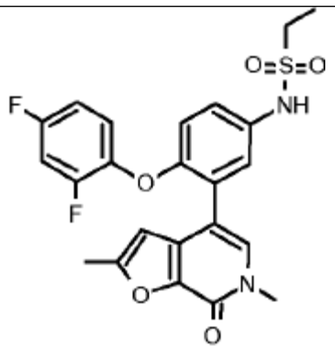
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
246		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metil -1- (1,3- oxazol -4- ilmetil) piridin -2- ona
247		N- [3- [1- (ciclopropilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -4- (2,4- difluorofenoxi) fenil] etano sulfonamida
248		N- [4- [1- (ciclopropilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] metano sulfonamida
249		N- [4- [1- (ciclopropilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] etano sulfonamida

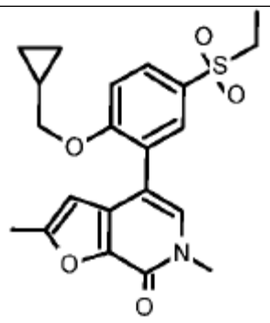
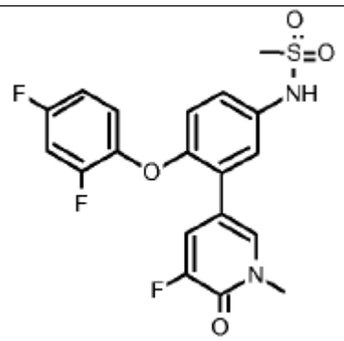
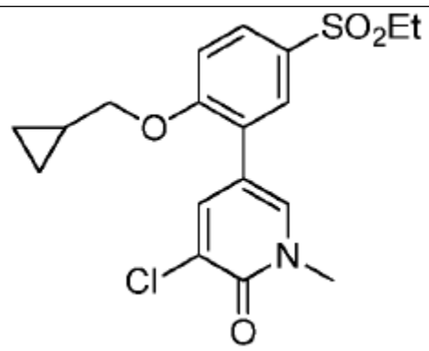
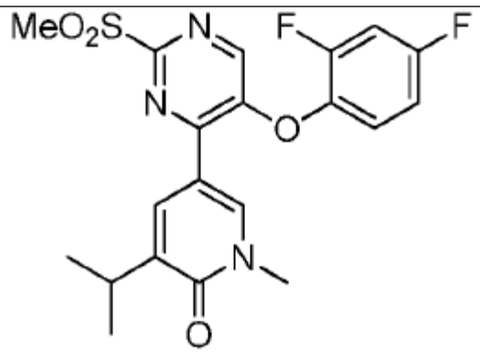
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
250		1- (ciclopropilmetil) -5- [4- (2,4-difluorofenoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -3- metilpiridin -2- ona
251		1-ciclopropil -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- metilpiridin -2- ona
252		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona
253		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) fenil] etano sulfonamida

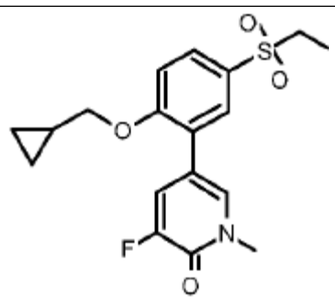
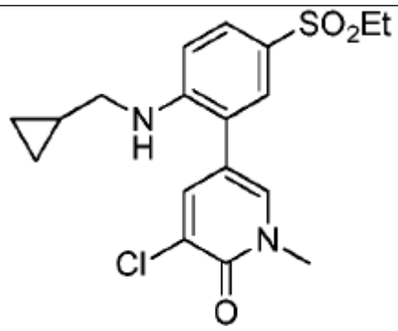
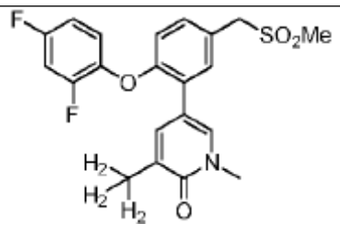
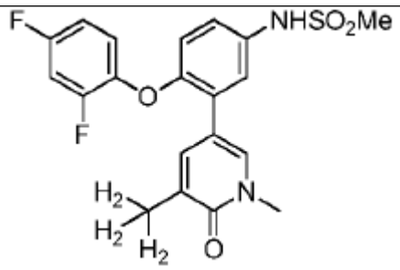
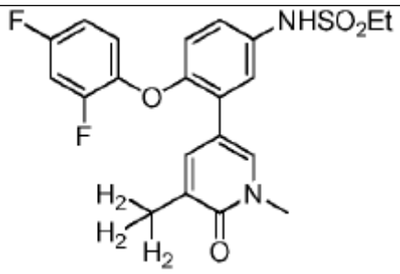
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
254		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona
255		N- [4- (ciclopropilmetoxi) -3- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) fenil] etano sulfonamida
256		N- [6- (2,4-difluorofenoxi) -5- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) piridin -3- il] etano sulfonamida
257		N- [6- (ciclopropilmetoxi) -5- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) piridin -3- il] etano sulfonamida

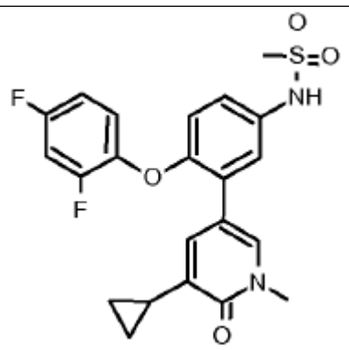
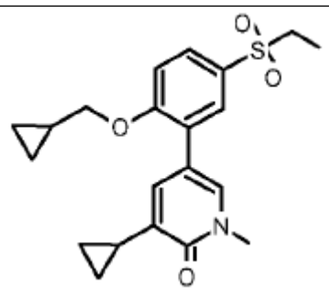
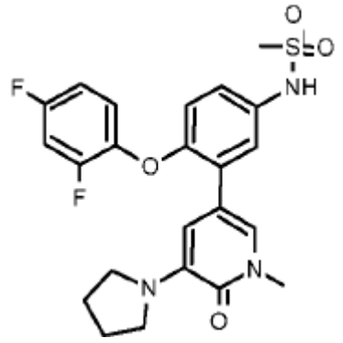
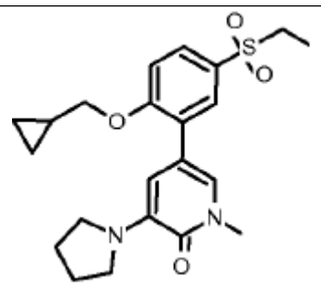
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
258		6-metil -4- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] furo[2,3-c] piridin -7- ona
259		4- [3- (ciclopropilmetoxi) -6- metilsulfonilpiridin -2- il] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona
260		2-cloro -4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona
261		N- [6- (ciclopropilmetoxi) -5- (2- fluoro -6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) piridin -3- il] etano sulfonamida

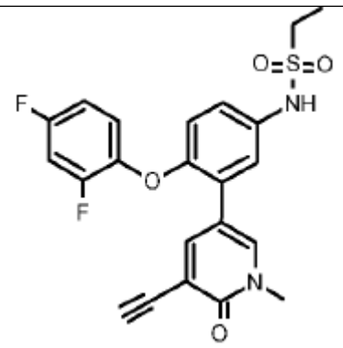
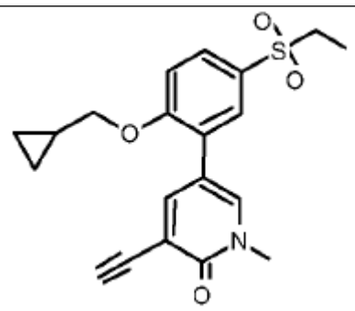
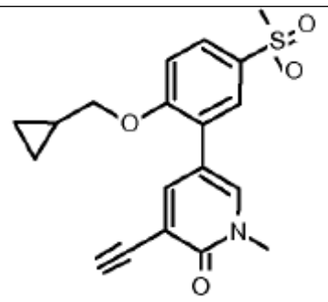
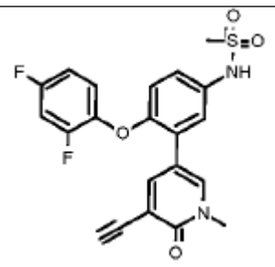
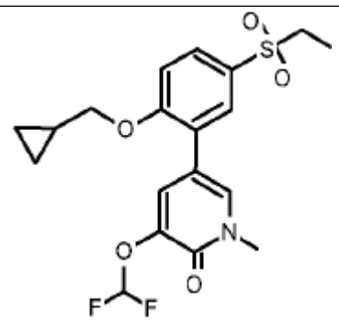
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
262		N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (6-metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4-il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida
263		N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (6-metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4-il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
264		N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (6-metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4-il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
265		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -6- metil -7-oxotieno[2,3-c] piridino -2-carboxamida

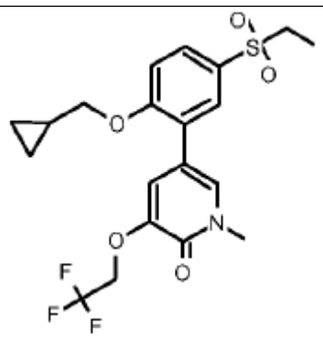
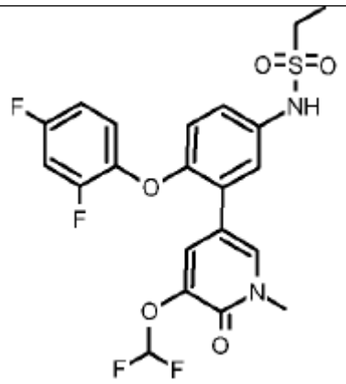
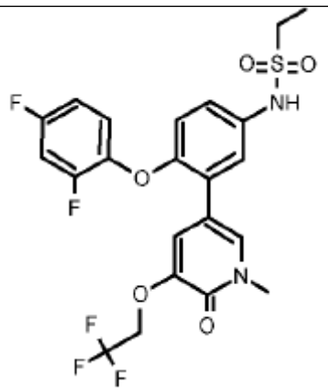
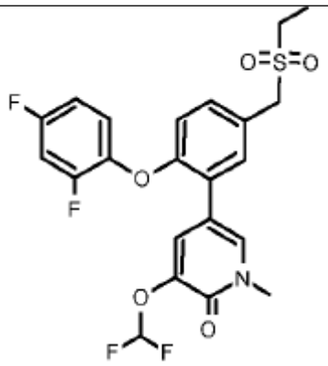
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
266		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- (etilsulfonilamino) fenil] -6- metil -7- oxotieno[2,3-c] piridino -2- carboxamida
267		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metil -7- oxotieno[2,3-c] piridino -2- carboxamida
268		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- (etilsulfonilamino)piridin -3- il] -6- metil -7- oxotieno[2,3-c] piridino -2- carboxamida
269		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2,6- dimetil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) fenil] etano sulfonamida

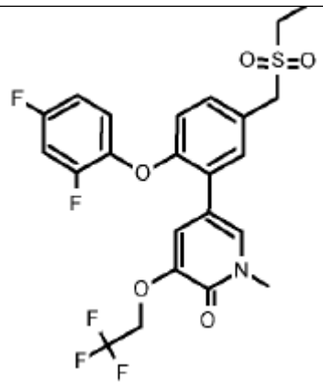
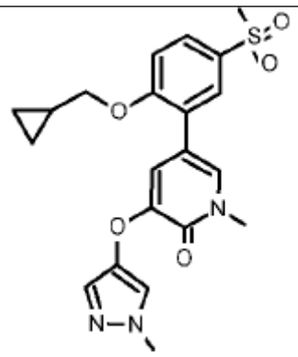
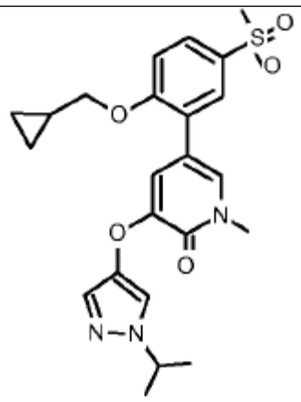
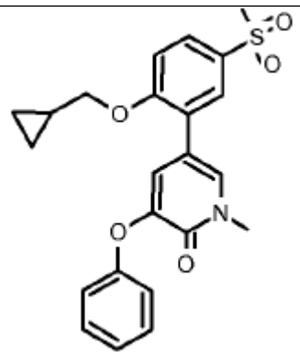
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
270		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -2,6- dimetilfuro[2,3-c] piridin -7- ona
271		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- fluoro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
272		3-cloro -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona
273		5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- metilsulfonilpirimidin -4- il] -1- metil -3- propan -2- ilpiridin -2- ona

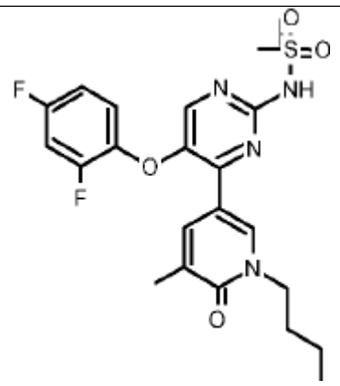
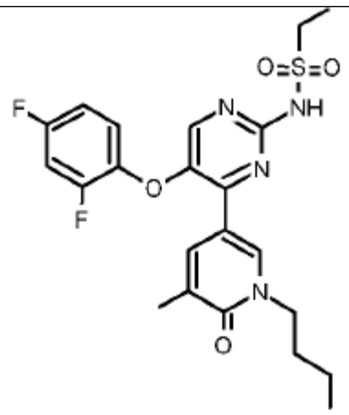
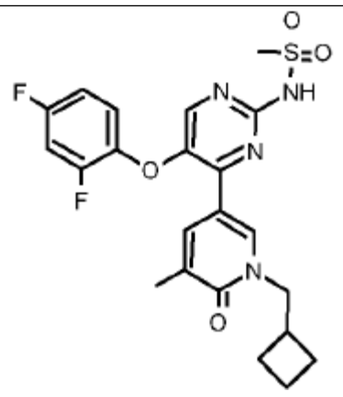
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
274		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- fluoro -1- metilpiridin -2- ona
275		3-cloro -5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona
276		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metanosulfonilmetil) fenil] -3- ($^2H_3$)metil -1- metil-1,2- dihidropiridin -2- ona
277		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- ($^2H_3$)metil -1- metil -6- oxo-1,6- dihidropiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida
278		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- ($^2H_3$)metil -1- metil -6- oxo-1,6- dihidropiridin -3- il] fenil] etano -1- sulfonamida

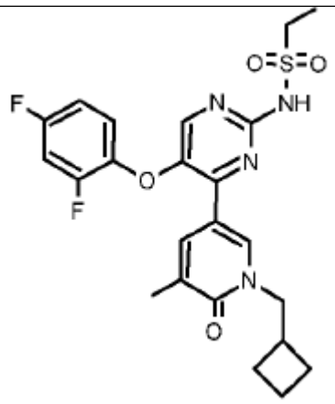
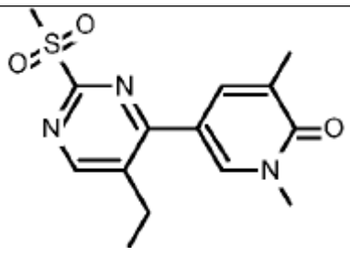
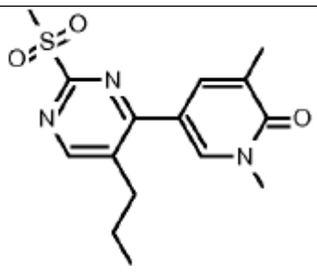
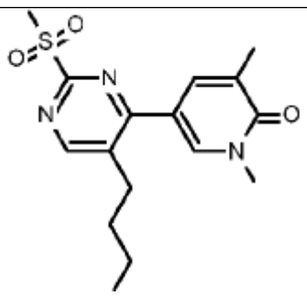
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
279		N- [3- (5-ciclopropil -1- metil -6-oxopiridin -3- il) -4- (2,4-difluorofenoxi) fenil] metano-sulfonamida
280		3-ciclopropil -5- [2-(ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2-ona
281		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1-metil -6- oxo -5- pirrolidin -1-ilpiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
282		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -1- metil -3-pirrolidin -1- ilpiridin -2- ona

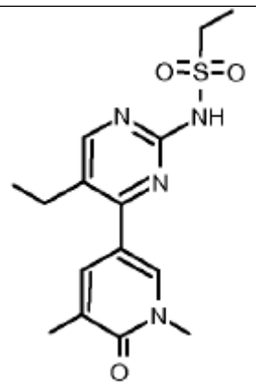
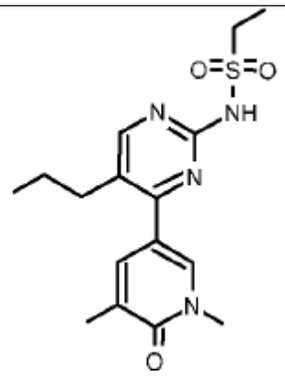
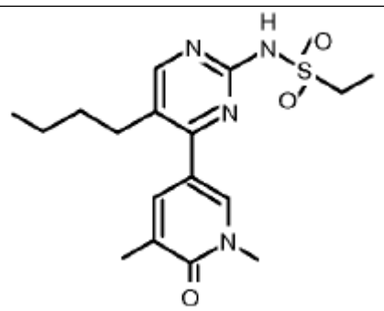
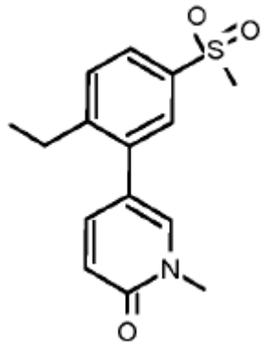
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
283		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- etinil -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida
284		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- etinil -1- metilpiridin -2- ona
285		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- etinil -1- metilpiridin -2- ona
286		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- etinil -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
287		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- (difluorometoxi) -1- metilpiridin -2- ona

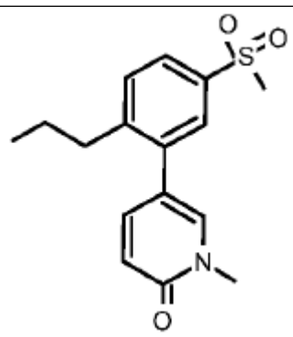
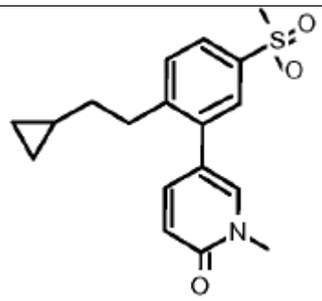
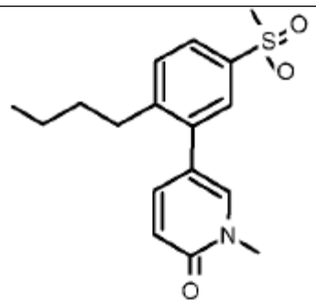
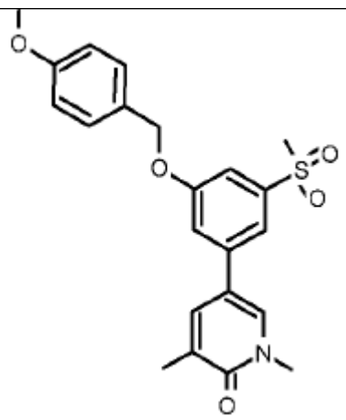
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
288		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (2,2,2- trifluoroetoxi)piridin -2- ona
289		N- [3- [5- (difluorometoxi) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] -4- (2,4- difluorofenoxi) fenil] etano- sulfonamida
290		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1- metil -6- oxo -5- (2,2,2- trifluoroetoxi)piridin -3- il] fenil] etano sulfonamida
291		3- (difluorometoxi) -5- [2- (2,4- difluorofenoxi) -5- (etilsulfonilmetil) fenil] -1- metilpiridin -2- ona

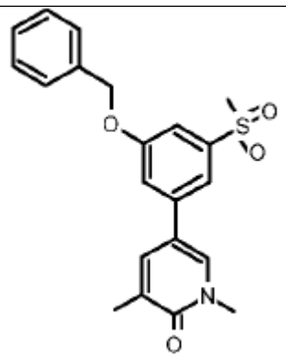
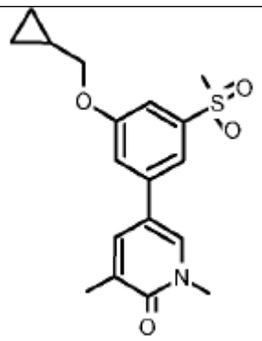
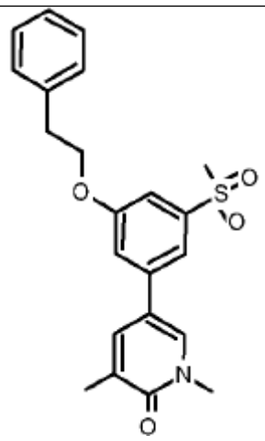
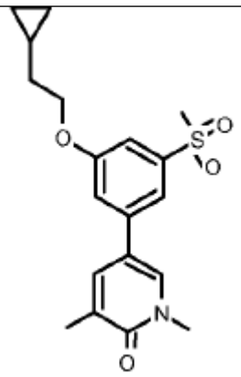
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
292		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (etilsulfonilmetil) fenil] -1- metil -3- (2,2,2-trifluoroetoxi)piridin -2- ona
293		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metil -3- (1- metilpirazol -4- il) oxipiridin -2- ona
294		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metil -3- (1- propan -2- ilpirazol -4- il) oxipiridin -2- ona
295		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metil -3- fenoxipiridin -2- ona

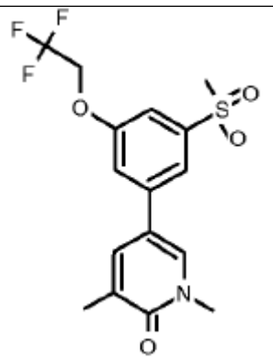
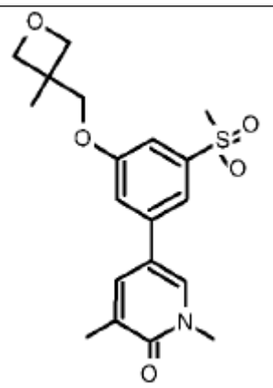
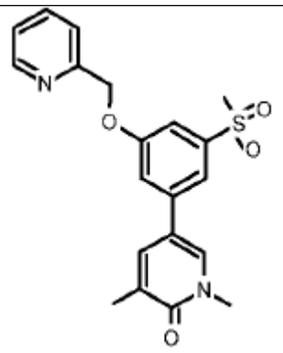
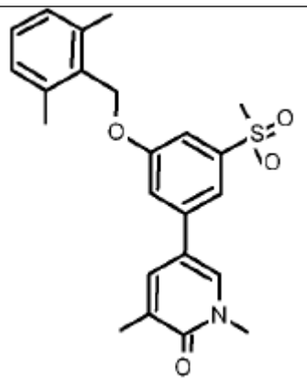
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
296		N- [4- (1-butil -5- metil -6- oxopiridin -3- il) -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] metano sulfonamida
297		N- [4- (1-butil -5- metil -6- oxopiridin -3- il) -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
298		N- [4- [1- (ciclobutilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] metano sulfonamida

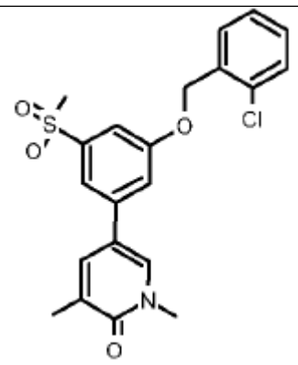
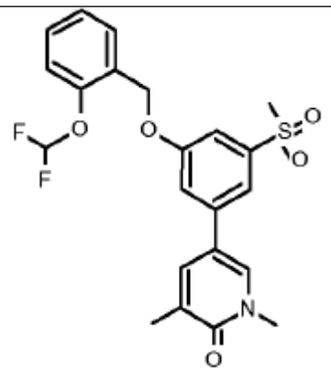
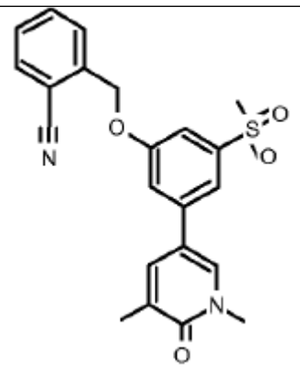
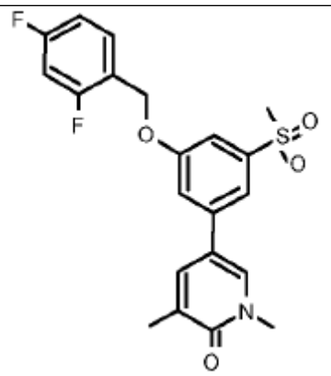
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
299		N- [4- [1- (ciclobutilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
302		5- (5-etil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -1,3- dimetilpiridin -2- ona
303		1,3-dimetil -5- (2-metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona
305		5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -1,3- dimetilpiridin -2- ona

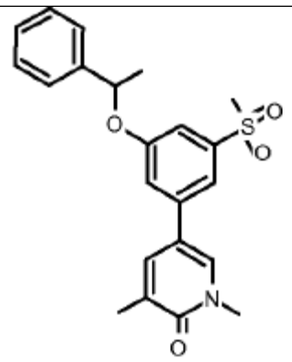
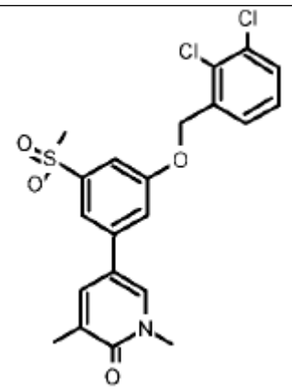
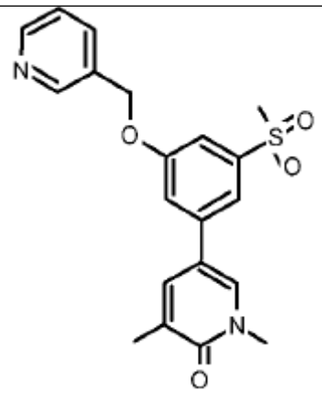
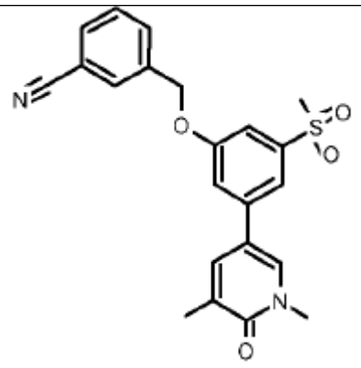
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
307		N- [4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- etilpirimidin -2- il] etano sulfonamida
308		N- [4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida
310		N- [5-butil -4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
312		5- (2-etil -5- metilsulfonilfenil) -1- metilpiridin -2- ona

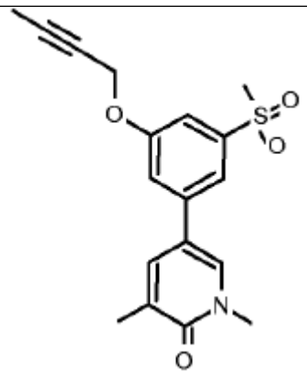
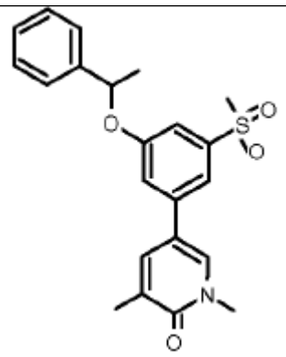
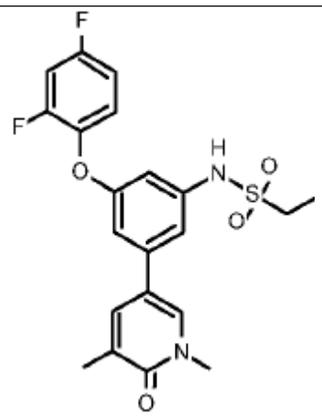
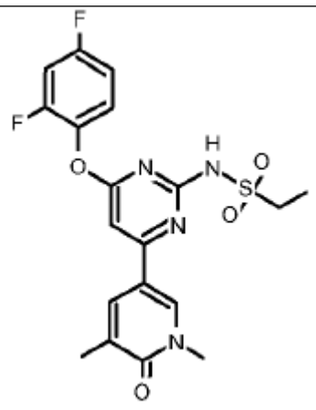
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
313		1-metil -5- (5-metilsulfonil -2-propilfenil) piridin -2- ona
315		5- [2- (2-ciclopropiletil) -5-metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2-ona
317		5- (2-butil -5- metilsulfonilfenil) -1-metilpiridin -2- ona
323		5- [3- [(4-metoxifenil) metoxi] -5-metilsulfonilfenil] -1,3-dimetilpiridin -2- ona

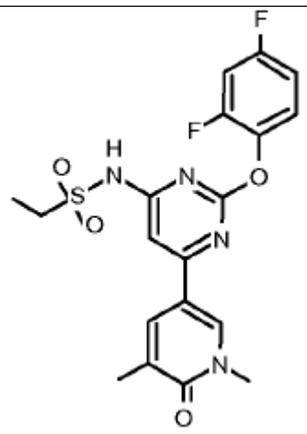
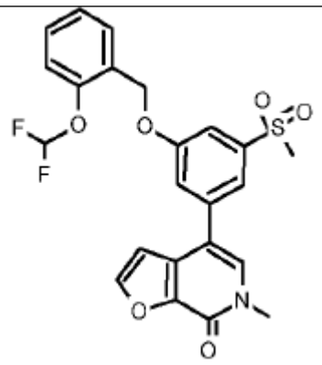
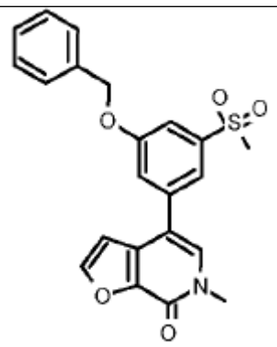
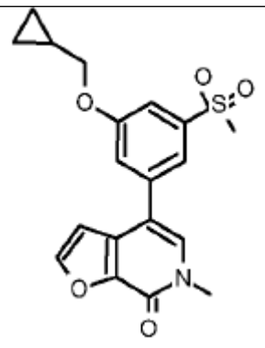
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
324		1,3-dimetil -5- (3-metilsulfonil -5-fenilmetoxifenil) piridin -2- ona
325		5- [3- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -1,3-dimetilpiridin -2- ona
326		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5-(2-feniletoxi) fenil] piridin -2- ona
327		5- [3- (2-ciclopropiletoxi) -5-metilsulfonilfenil] -1,3-dimetilpiridin -2- ona

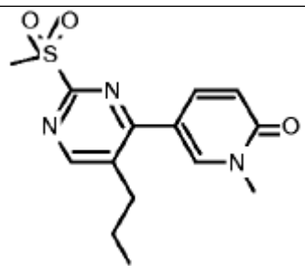
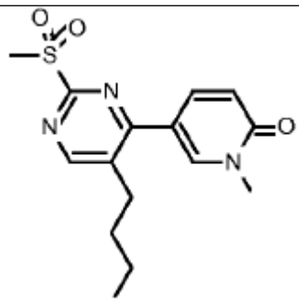
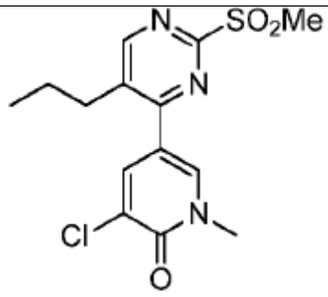
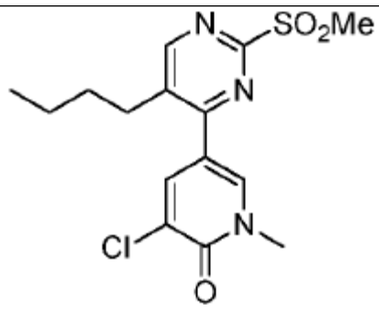
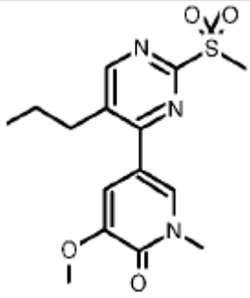
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
328		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona
329		1,3-dimetil -5- [3- [(3-metiloxetan -3- il) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] piridin -2- ona
330		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (piridin -2- ilmetoxi) fenil]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

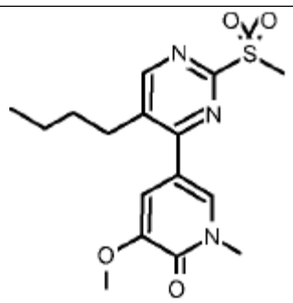
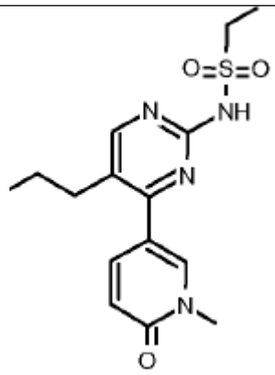
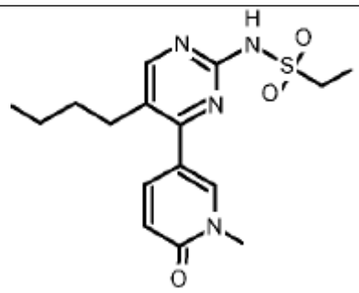
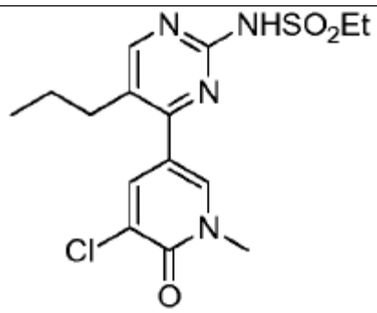
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
332		5- [3- [(2-clorofenil) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
333		5- [3- [[2- (difluorometoxi) fenil] metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
334		2- [[3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- metilsulfonilfenoxi]metil]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

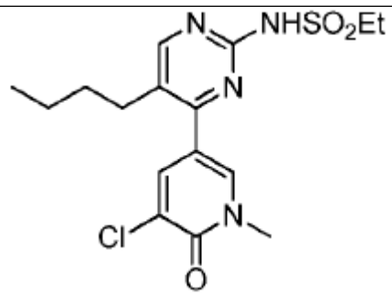
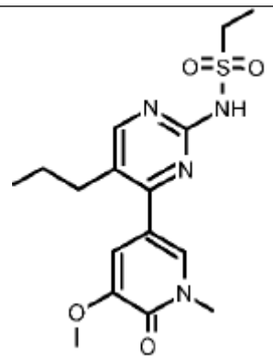
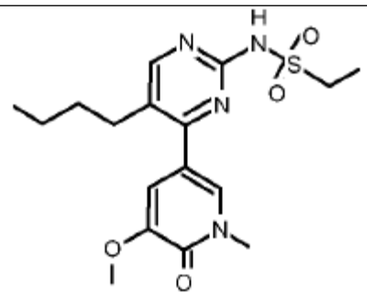
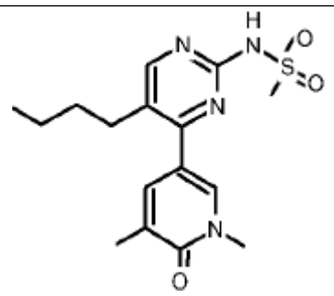
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
336		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (1-feniletoxi) fenil] piridin -2- ona
337		5- [3- [(2,3-diclorofenil) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
338		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (piridin -3- ilmetoxi) fenil] piridin -2- ona
339		3- [[3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- metilsulfonilfenoxi]metil] benzonitrilo

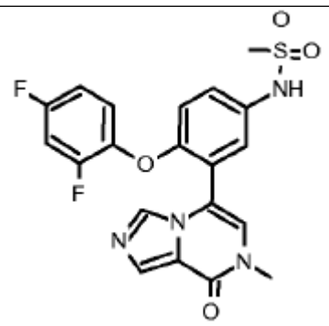
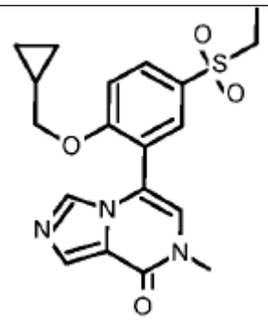
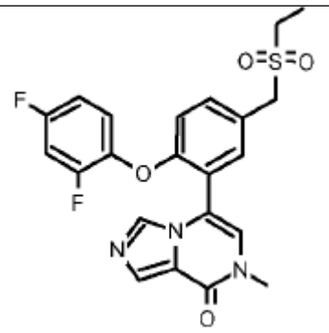
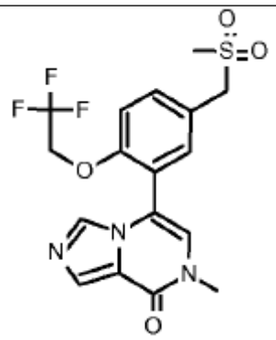
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
340		5- (3-but -2- inoxi -5- metilsulfonilfenil) -1,3- dimetilpiridin -2- ona
341		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (1-feniletoxi) fenil] piridin -2- ona
342		N- [3- (2,4-difluorofenoxi) -5- (1,5- dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida
346		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -6- (1,5- dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida

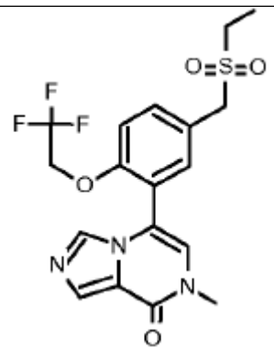
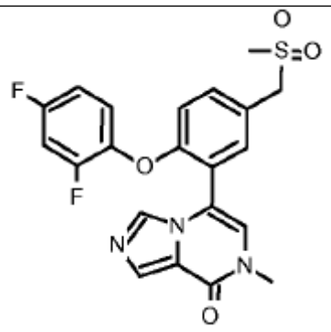
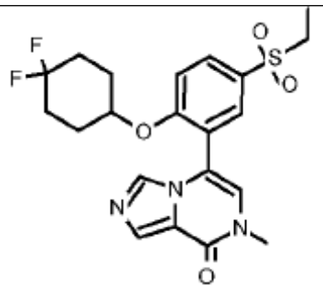
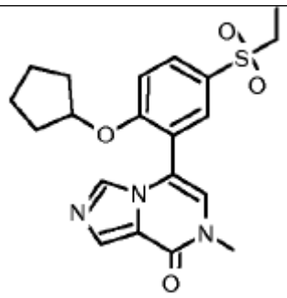
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
347		N- [2- (2,4-difluorofenoxi) -6- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -4- il] etano sulfonamida
348		4- [3- [[2- (difluorometoxi) fenil] metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona
349		6-metil -4- (3-metilsulfonil -5- fenilmetoxifenil) furo[2,3-c] piridin -7- ona
350		4- [3- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona

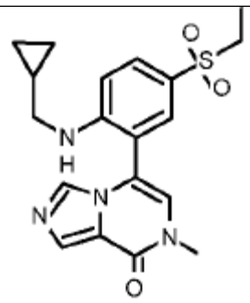
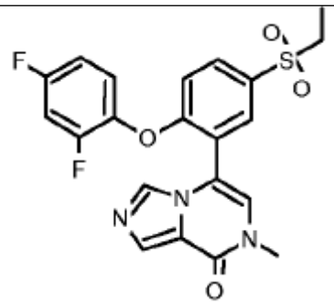
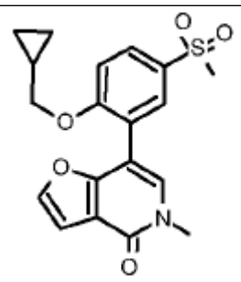
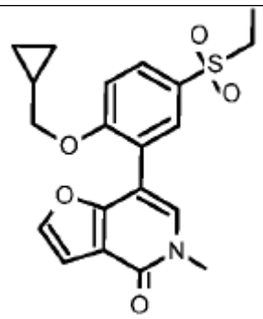
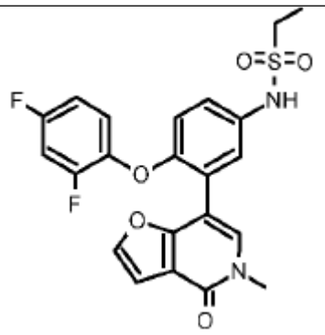
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
351		1-metil -5- (2-metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona
352		5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -1- metilpiridin -2- ona
353		3-cloro -1- metil -5- (2-metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona
354		5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -3- cloro -1- metilpiridin -2- ona
355		3-metoxi -1- metil -5- (2- metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona

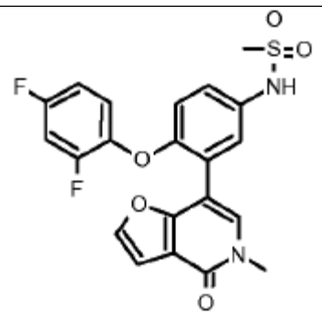
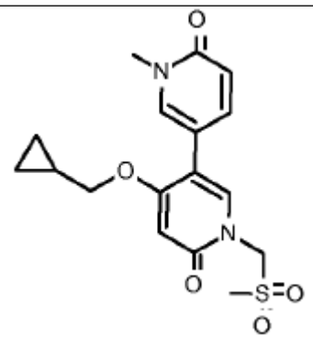
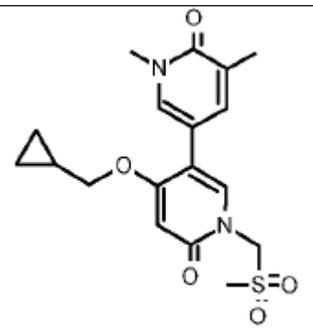
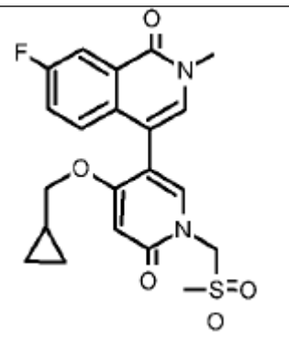
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
356		5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona
357		N- [4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida
358		N- [5-butil -4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
359		N- [4- (5-cloro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida

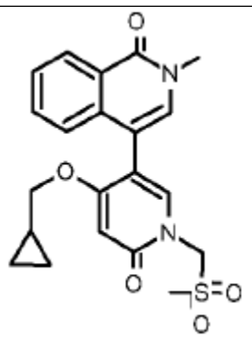
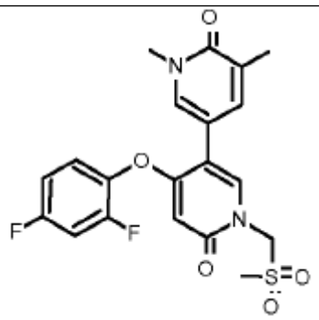
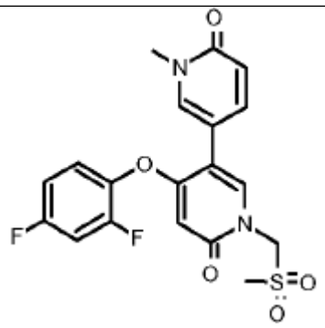
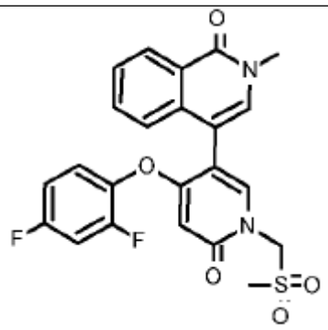
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
360		N- [5-butil -4- (5-cloro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
361		N- [4- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida
362		N- [5-butil -4- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
363		N- [5-butil -4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida

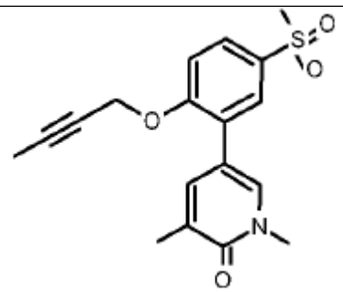
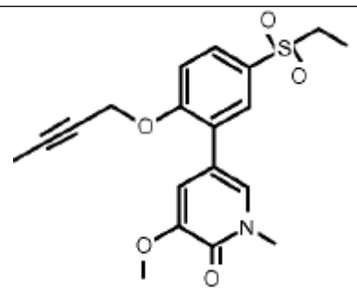
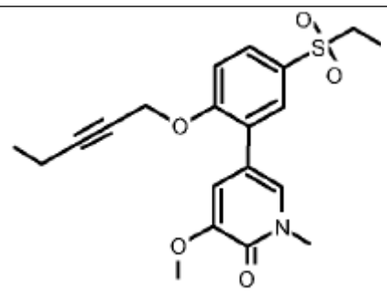
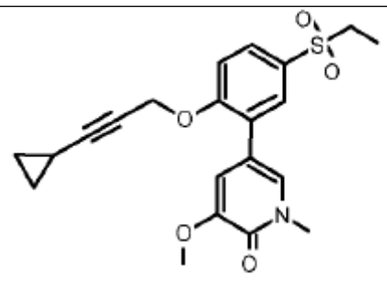
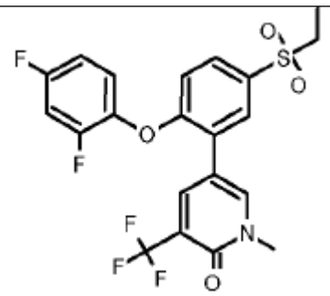
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
367		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (7- metil -8- oxoimidazo[1,5-a]pirazin -5- il) fenil] metano sulfonamida
368		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -7- metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona
369		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (etilsulfonilmetil) fenil] -7- metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona
370		7-metil -5- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] imidazo[1,5-a]pirazin -8- ona

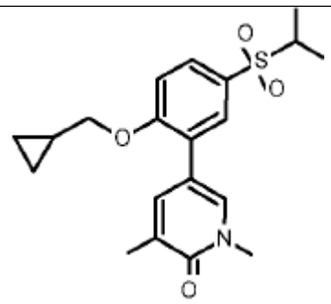
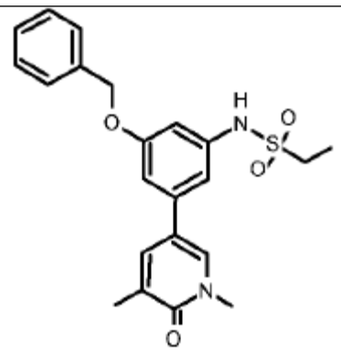
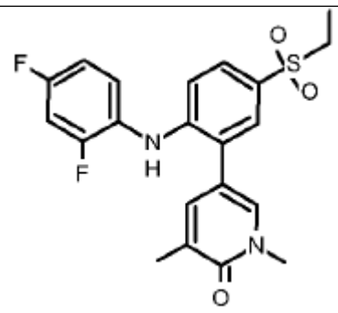
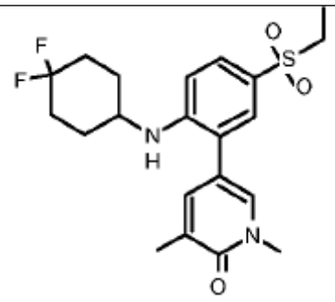
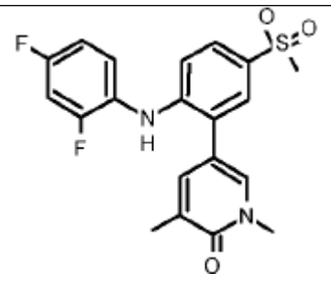
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
371		5- [5- (etilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] -7-metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona
372		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5-(metilsulfonilmetil) fenil] -7-metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona
373		5- [2- (4,4-difluorociclohexil) oxi -5-etilsulfonilfenil] -7-metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona
374		5- (2-ciclopentiloxi -5-etilsulfonilfenil) -7-metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona

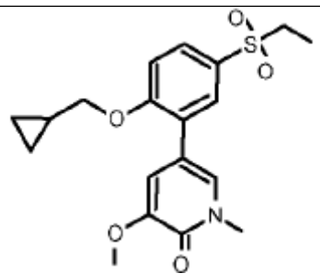
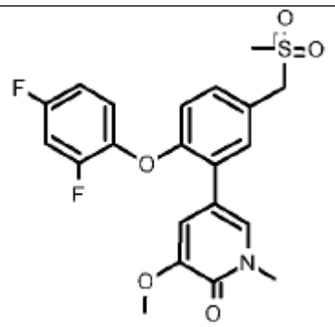
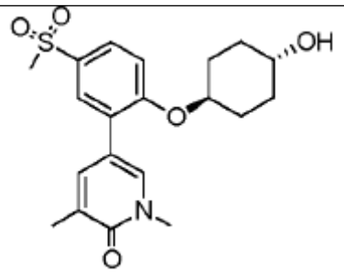
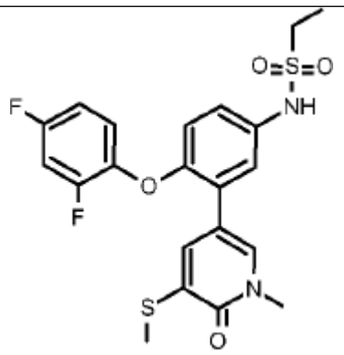
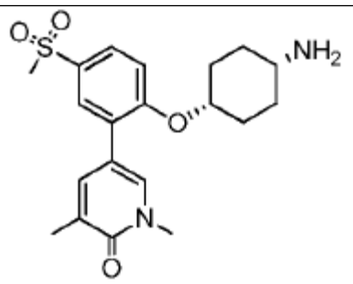
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
375		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -7- metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona
376		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- etilsulfonilfenil] -7- metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona
377		7- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -5- metilfuro[3,2-c] piridin -4- ona
378		7- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -5- metilfuro[3,2-c] piridin -4- ona
379		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- metil -4- oxofuro[3,2-c] piridin -7- il) fenil] etano sulfonamida

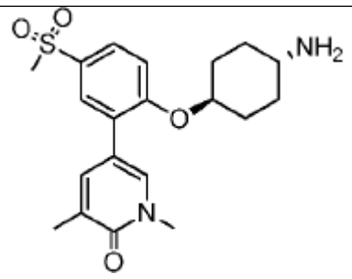
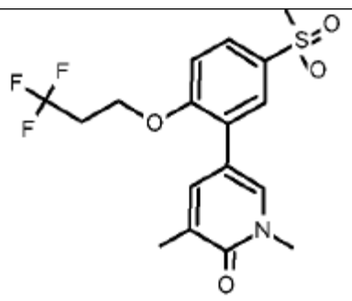
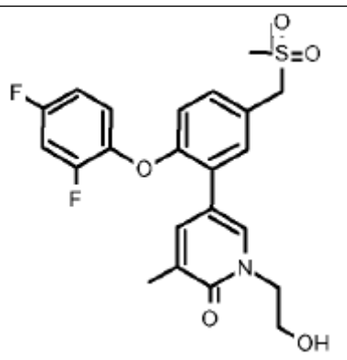
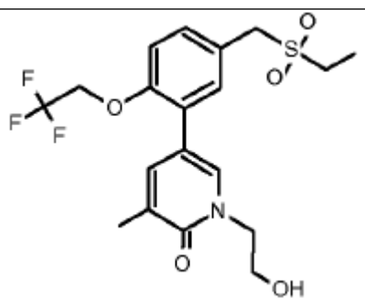
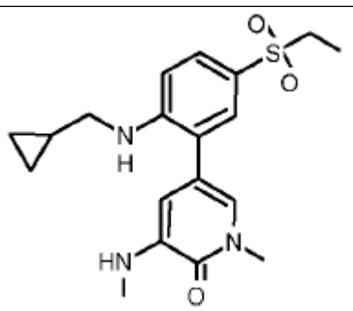
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
380		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5-metil -4- oxofuro[3,2-c] piridin -7-il) fenil] metano sulfonamida
381		4- (ciclopropilmetoxi) -5- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -1- (metilsulfonilmetil) piridin -2- ona
382		5- [4- (ciclopropilmetoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
383		4- [4- (ciclopropilmetoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -7- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona

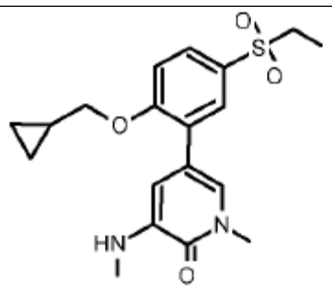
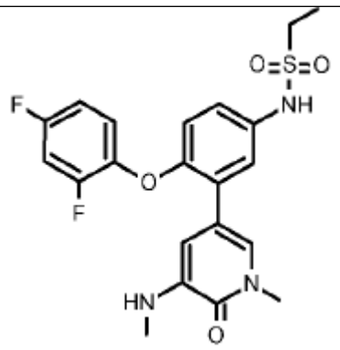
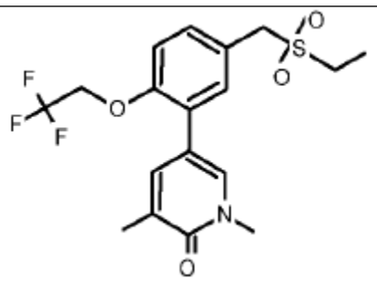
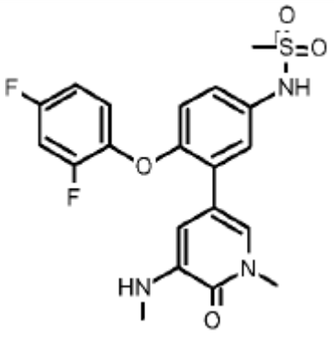
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
384		4- [4- (ciclopropilmetoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -2- metilisoquinolin -1- ona
385		5- [4- (2,4-difluorofenoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
386		4- (2,4-difluorofenoxi) -5- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -1- (metilsulfonilmetil) piridin -2- ona
387		4- [4- (2,4-difluorofenoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -2- metilisoquinolin -1- ona

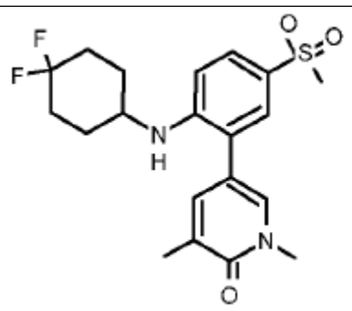
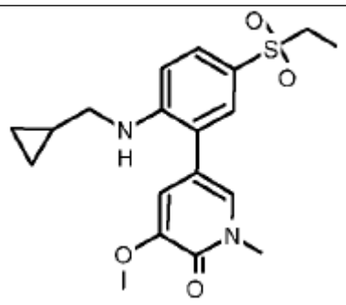
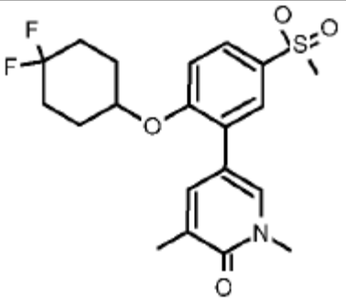
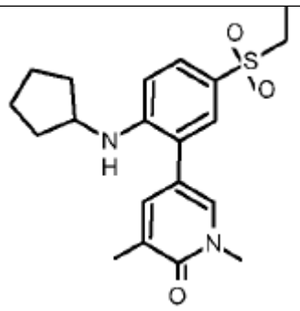
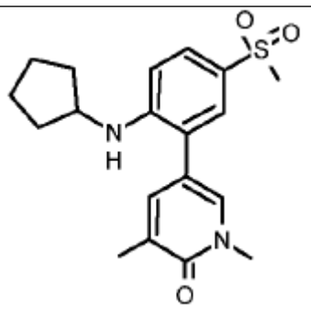
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
388		5- (2-but -2- inoxi -5- metilsulfonilfenil) -1,3- dimetilpiridin -2- ona
389		5- (2-but -2- inoxi -5- etilsulfonilfenil) -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona
390		5- (5-etilsulfonil -2- pent -2- inoxifenil) -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona
391		5- [2- (3-ciclopropilprop -2- inoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona
392		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (trifluorometil) piridin -2- ona

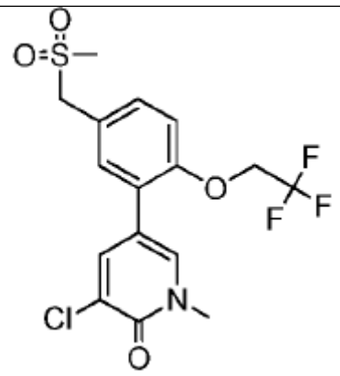
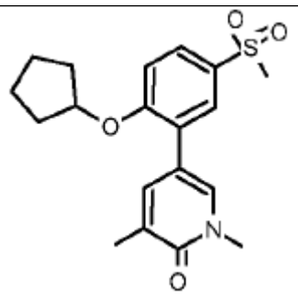
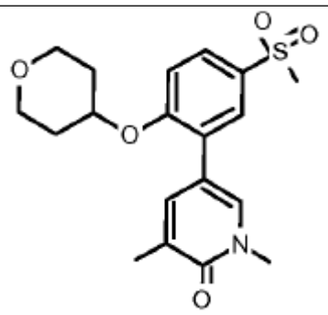
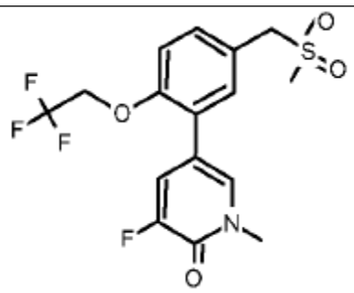
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
394		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- propan -2- ilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
395		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- fenilmetoxifenil] etano- sulfonamida
396		5- [2- (2,4-difluoroanilino) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin - 2- ona
397		5- [2- [(4,4-difluorociclohexil) amino] -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
398		5- [2- (2,4-difluoroanilino) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona

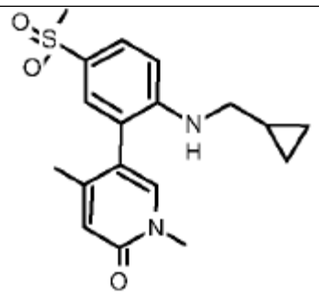
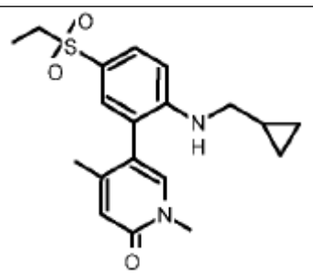
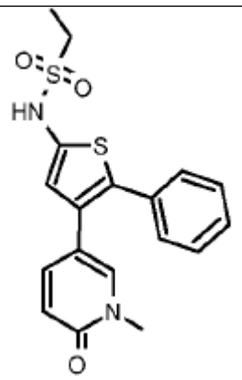
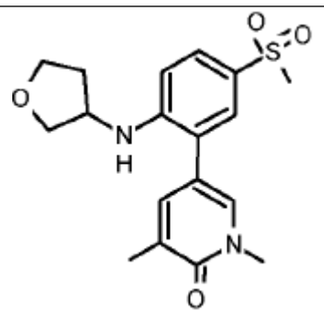
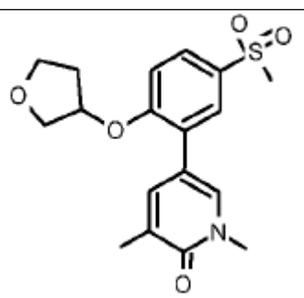
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
399		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona
400		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona
401		5- [2- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
402		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1- metil -5- metilsulfanil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida
403		5- [2- (cis -4- aminociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona

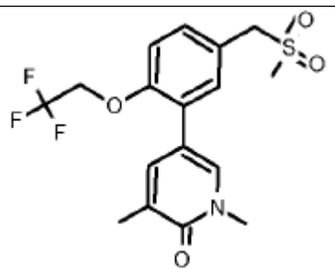
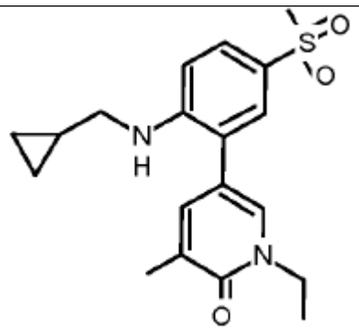
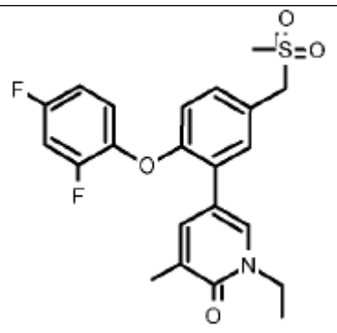
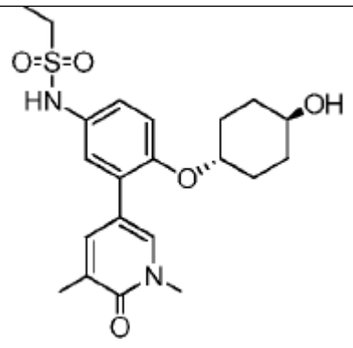
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
404		5- [2- (trans -4- aminociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
405		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (3,3,3-trifluoropropoxi) fenil] piridin -2- ona
406		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- (2- hidroxietil) -3- metilpiridin -2- ona
407		5- [5- (etilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] -1- (2- hidroxietil) -3- metilpiridin -2- ona
408		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (metilamino)piridin -2- ona

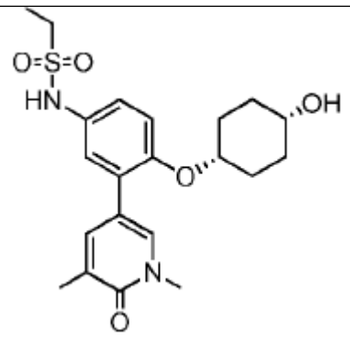
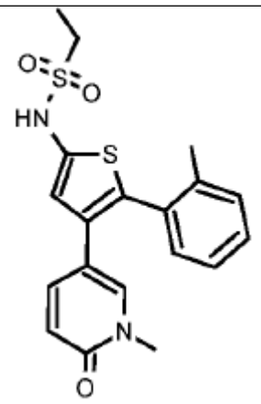
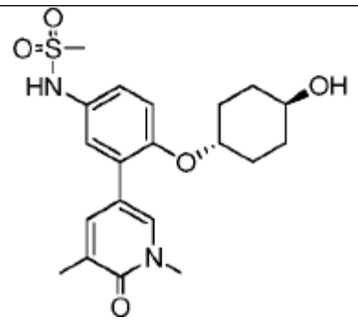
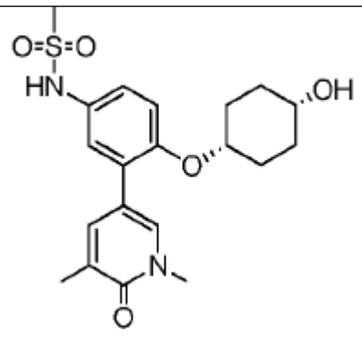
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
409		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (metilamino)piridin -2- ona
410		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1- metil -5- (metilamino) -6- oxopiridin -3- il] fenil] etano sulfonamida
411		5- [5- (etilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
412		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1- metil -5- (metilamino) -6- oxopiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida

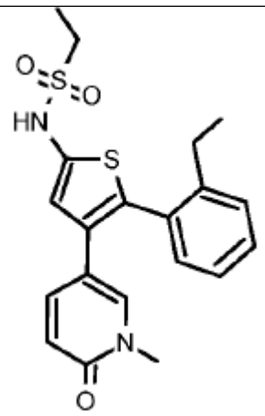
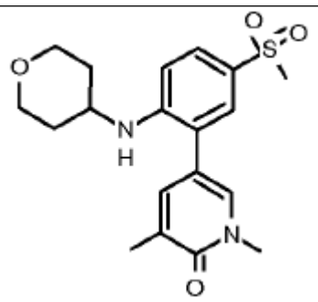
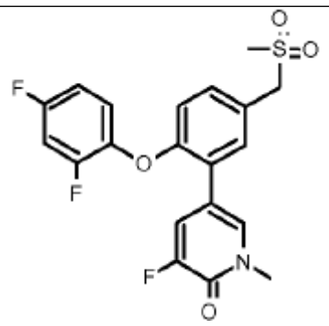
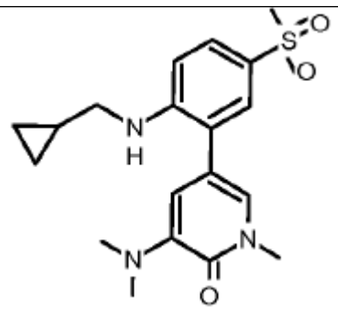
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
413		5- [2- [(4,4-difluorociclohexil) amino] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
414		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona
415		5- [2- (4,4-difluorociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
416		5- [2- (ciclopentilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
417		5- [2- (ciclopentilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona

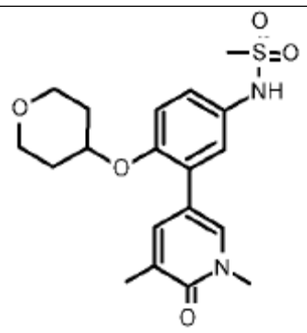
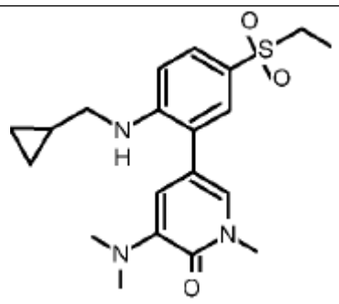
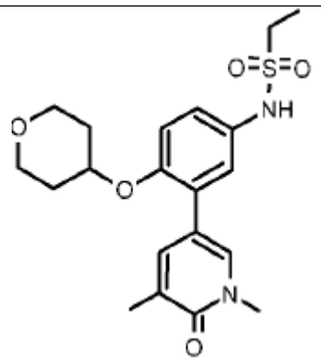
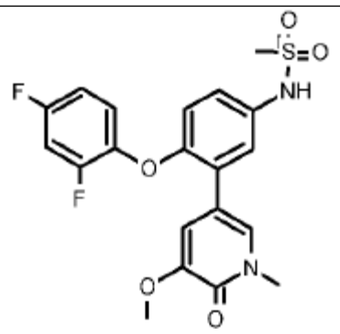
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
418		3-cloro -1- metil -5- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona
419		5- (2-ciclopentiloxi -5- metilsulfonilfenil) -1,3- dimetilpiridin -2- ona
420		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxan -4- iloxi) fenil] piridin -2- ona
421		3-fluoro -1- metil -5- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona

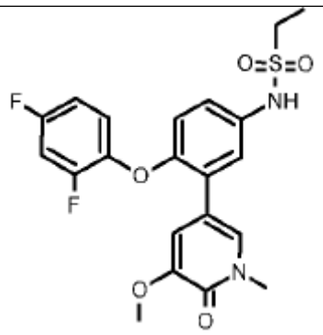
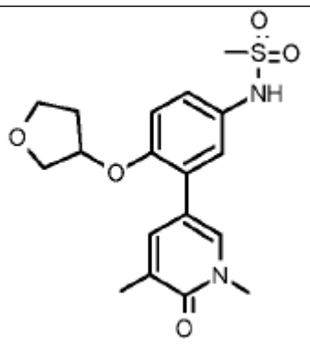
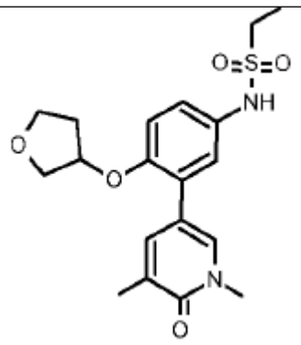
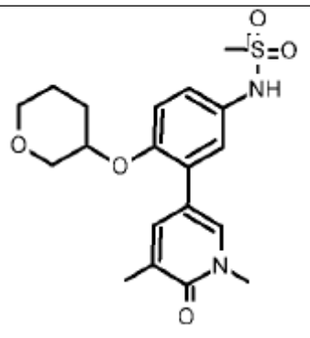
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
422		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona
423		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona
424		N- [4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -5- feniltiofen -2- il] etano sulfonamida
425		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxolan -3- ilamino) fenil] piridin -2- ona
426		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxolan -3- iloxi) fenil] piridin -2- ona

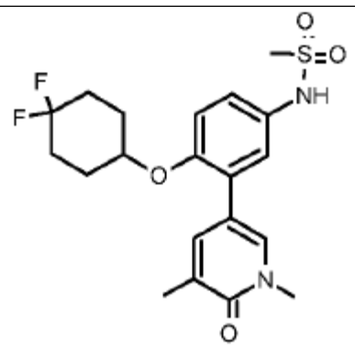
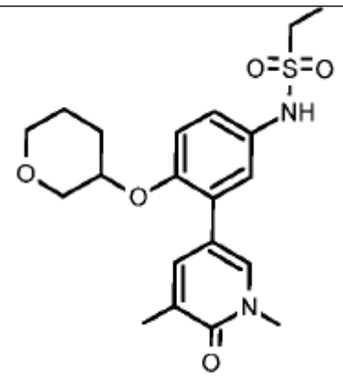
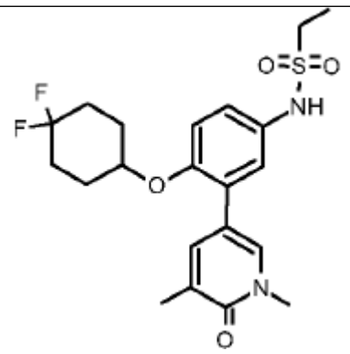
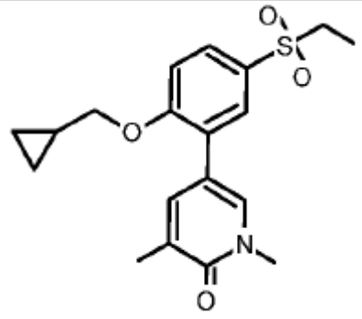
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
427		1,3-dimetil -5- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona
428		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1- etil -3- metilpiridin -2- ona
429		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- etil -3- metilpiridin -2- ona
430		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] etano sulfonamida

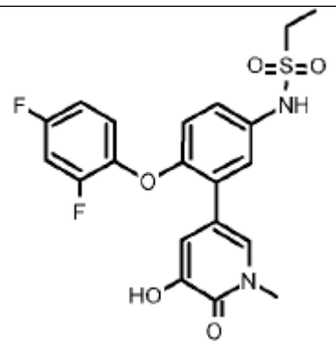
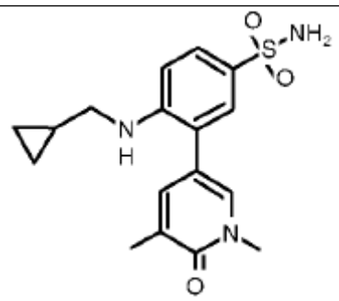
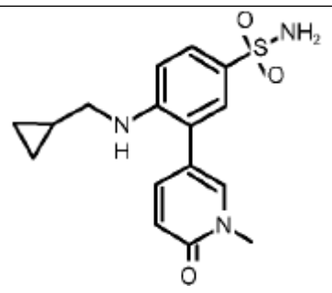
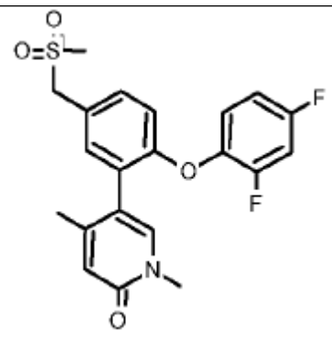
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
431		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (cis -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] etano sulfonamida
432		N- [4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -5- (2-metilfenil) tiofen -2- il] etano sulfonamida
433		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] metano sulfonamida
434		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (cis -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] metano sulfonamida

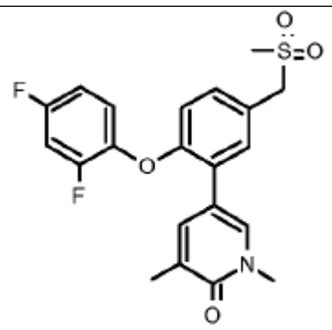
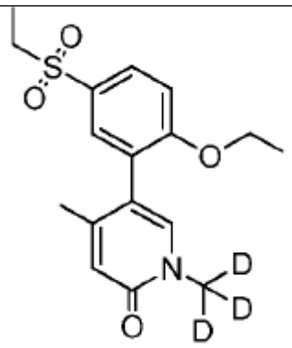
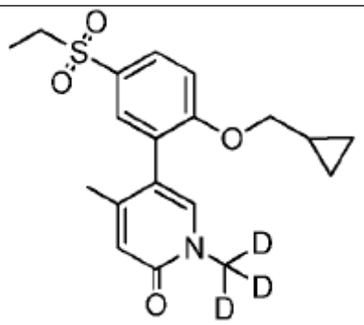
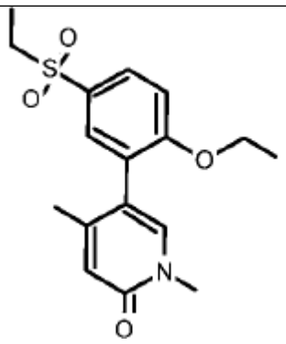
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
435		N- [5- (2-etilfenil) -4- (1-metil -6-oxopiridin -3- il) tiofen -2- il] etano sulfonamida
436		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxan -4- ilamino) fenil] piridin -2- ona
437		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -3- fluoro -1- metilpiridin -2- ona
438		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -3- (dimetilamino) -1- metilpiridin -2- ona

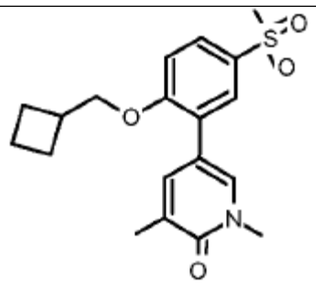
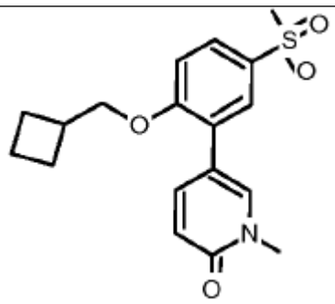
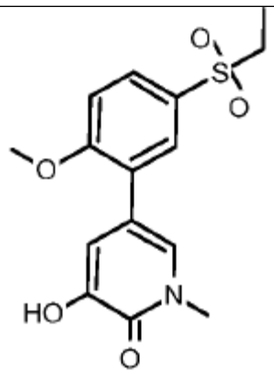
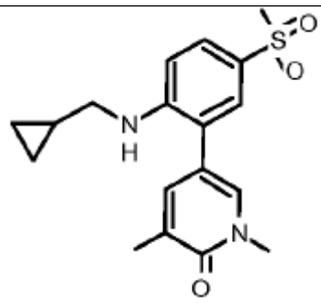
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
439		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -4- iloxi) fenil] metano sulfonamida
440		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -3- (dimetilamino) -1- metilpiridin -2- ona
441		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -4- iloxi) fenil] etano sulfonamida
442		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida

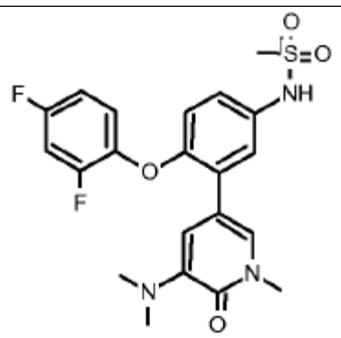
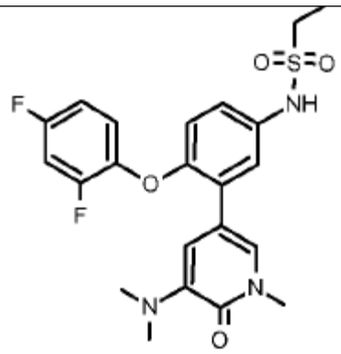
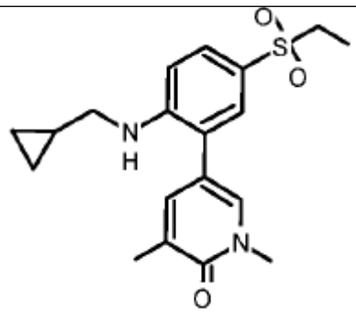
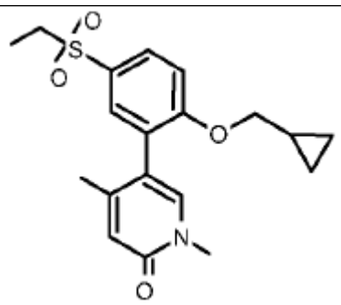
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
443		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida
444		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxolan -3- iloxi) fenil] metano sulfonamida
445		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxolan -3- iloxi) fenil] etano sulfonamida
446		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -3- iloxi) fenil] metano sulfonamida

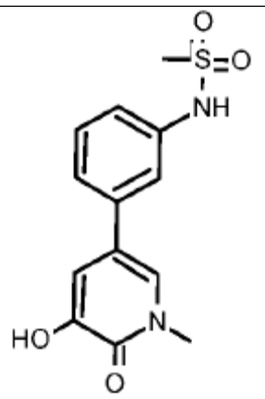
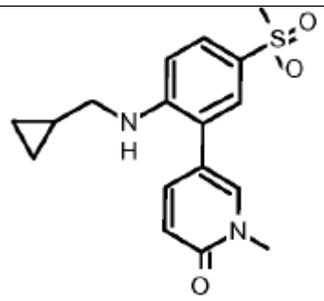
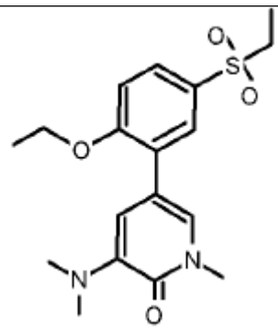
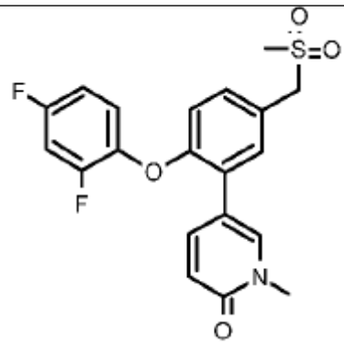
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
447		N- [4- (4,4-difluorociclohexil) oxi -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
448		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -3- iloxi) fenil] etano sulfonamida
449		N- [4- (4,4-difluorociclohexil) oxi -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida
450		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona

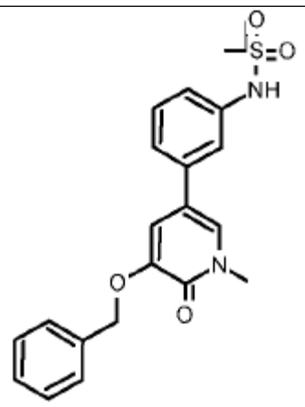
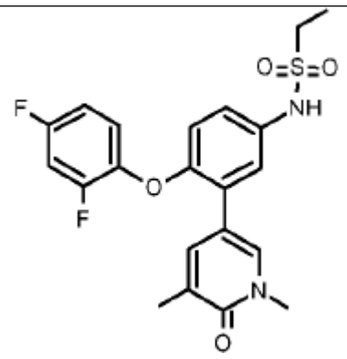
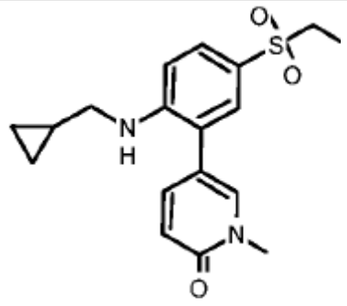
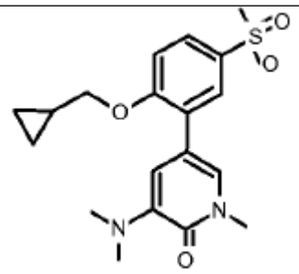
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
451		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5-hidroxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida
452		4- (ciclopropilmetilamino) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida
453		4- (ciclopropilmetilamino) -3- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida
454		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5-(metilsulfonilmetil) fenil] -1,4-dimetilpiridin -2- ona

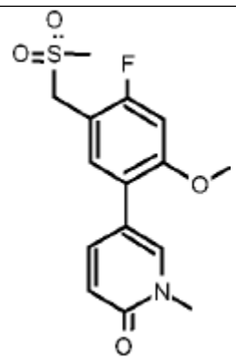
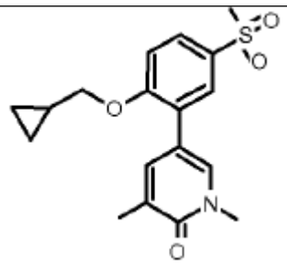
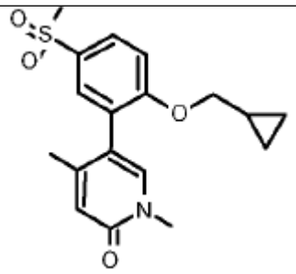
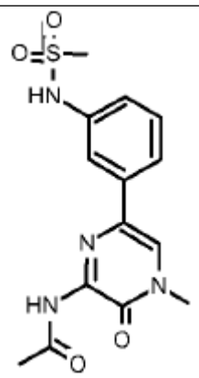
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
455		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
456		5- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -1- ($^{2}H_3$)metil -4- metilpiridin -2- ona
457		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- ($^{2}H_3$)metil -4- metilpiridin -2- ona
458		5- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -1,4- dimetilpiridin -2- ona

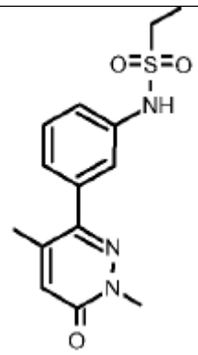
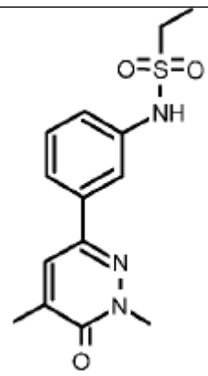
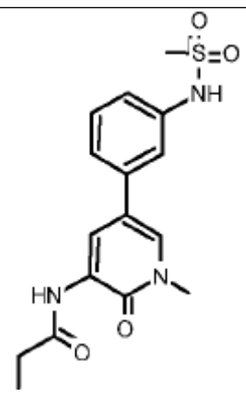
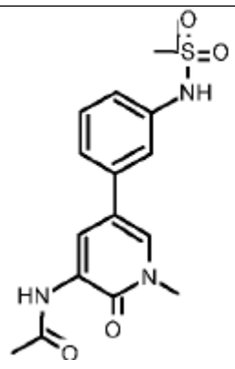
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
459		5- [2- (ciclobutilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
460		5- [2- (ciclobutilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona
461		5- (5-etilsulfonil -2- metoxifenil) -3- hidroxi -1- metilpiridin -2- ona
462		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona

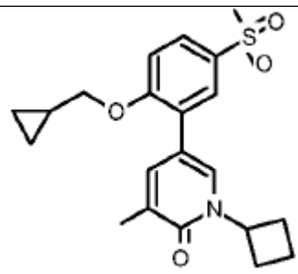
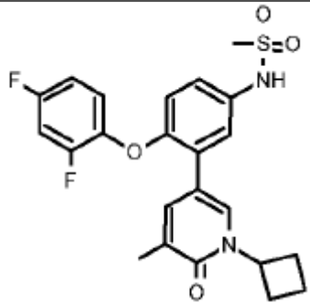
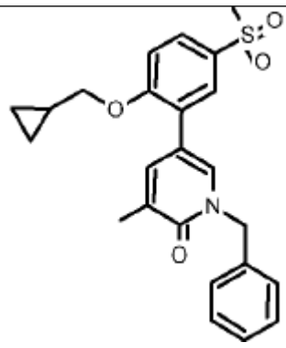
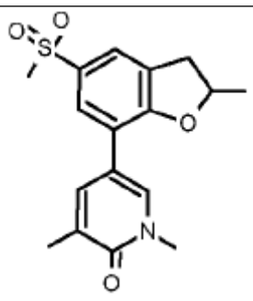
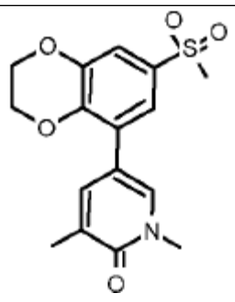
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
463		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- (dimetilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida
464		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- (dimetilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] fenil] etano sulfonamida
465		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
466		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona

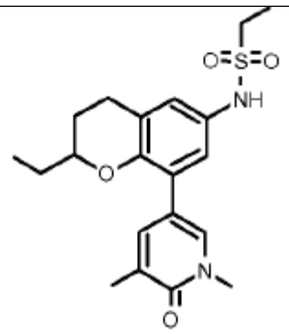
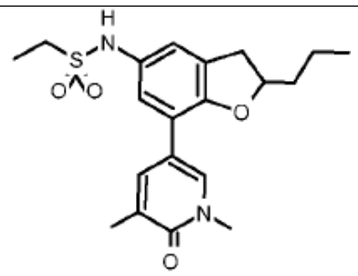
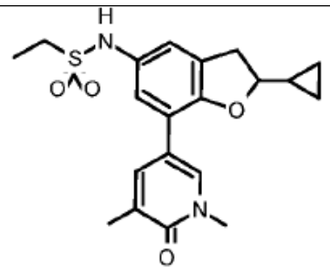
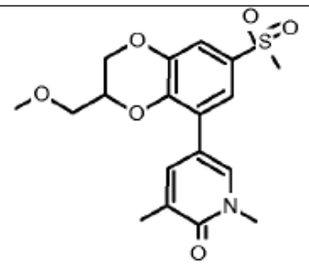
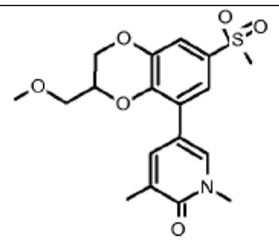
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
467		N- [3- (5-hidroxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
468		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona
469		3- (dimetilamino) -5- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -1- metilpiridin -2- ona
470		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- metilpiridin -2- ona

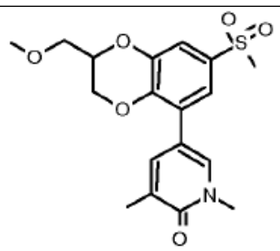
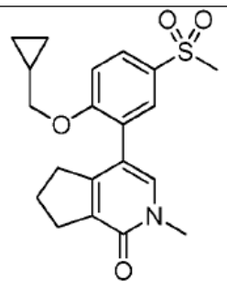
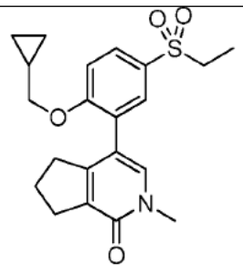
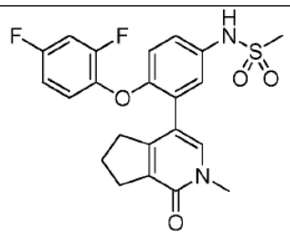
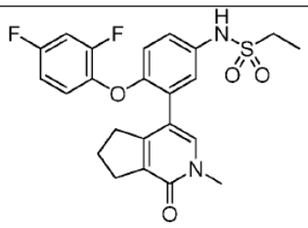
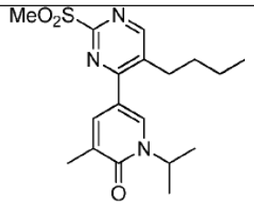
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
471		N- [3- (1-metil -6- oxo -5- fenilmetoxipiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida
472		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,5- dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida
473		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona
474		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- (dimetilamino) -1- metilpiridin -2- ona

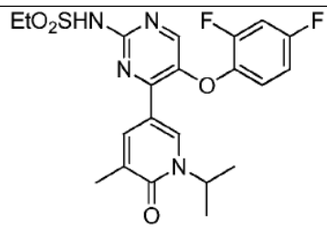
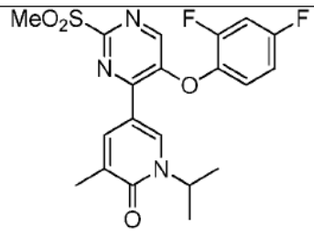
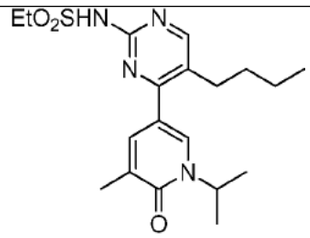
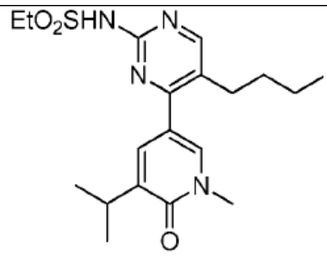
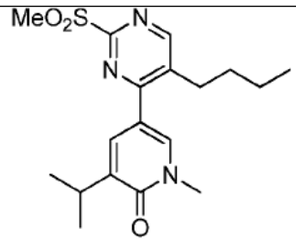
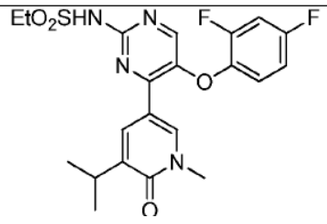
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
475		5- [4-fluoro -2- metoxi -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- metilpiridin -2- ona
476		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
477		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona
478		N- [6- [3- (metanosulfonamido) fenil] -4- metil -3- oxopirazin -2- il] acetamida

Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
479		N- [3- (1,4-dimetil -6- oxopiridazin -3- il) fenil] etano sulfonamida
480		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridazin -3- il) fenil] etano sulfonamida
481		N- [5- [3- (metanosulfonamido) fenil] -1- metil -2- oxopiridin -3- il] propanamida
482		N- [5- [3- (metanosulfonamido) fenil] -1- metil -2- oxopiridin -3- il] acetamida

Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
483		1-ciclobutil -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metilpiridin -2- ona
484		N- [3- (1-ciclobutil -5- metil -6- oxopiridin -3- il) -4- (2,4- difluorofenoxi) fenil] metano sulfonamida
485		1-bencil -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metilpiridin -2- ona
486		1,3-dimetil -5- (2-metil -5- metilsulfonil-2,3-dihidro -1- benzofuran -7- il) piridin -2- ona
489		1,3-dimetil -5- (7-metilsulfonil-2,3- dihidro -1,4- benzodioxin -5- il) piridin -2- ona

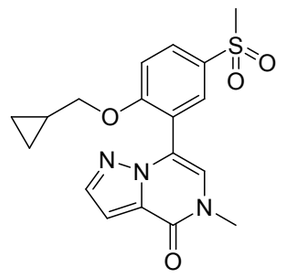
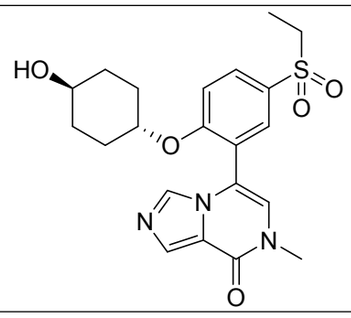
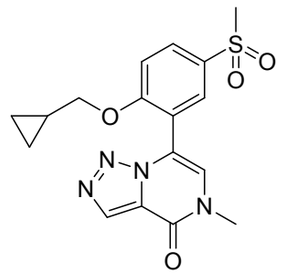
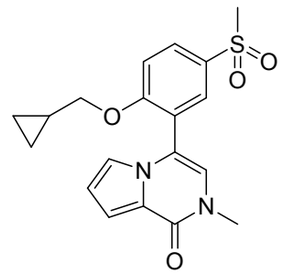
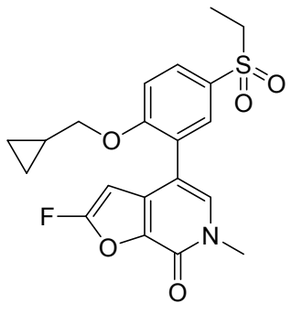
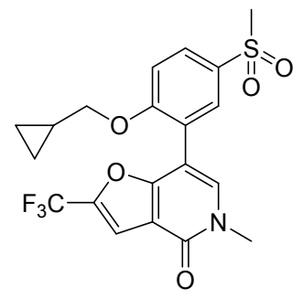
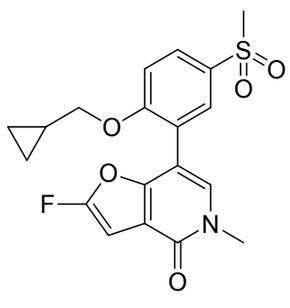
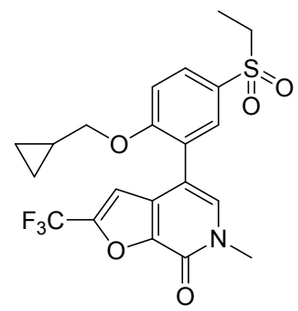
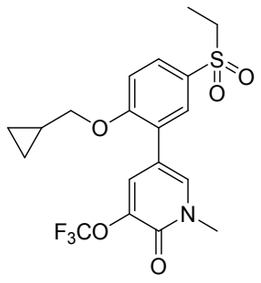
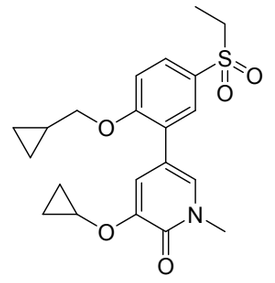
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
492		N- [8- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -2- etil-3,4-dihidro-2H-cromen -6- il] etano sulfonamida
495		N- [7- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -2- propil-2,3-dihidro -1- benzofuran -5- il] etano sulfonamida
496		N- [2-ciclopropil -7- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -2,3-dihidro -1- benzofuran -5- il] etano sulfonamida
498		5- [3- (metoximetil) -7- metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4- benzodioxin -5- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
500		5- [3- (metoximetil) -7- metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4- benzodioxin -5- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona

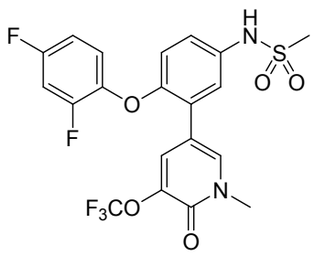
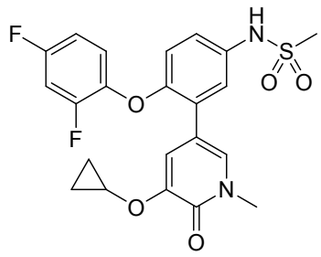
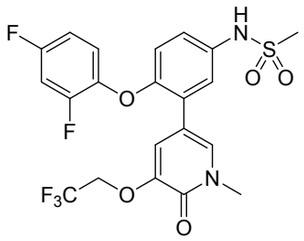
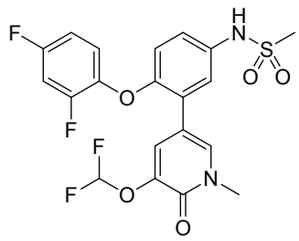
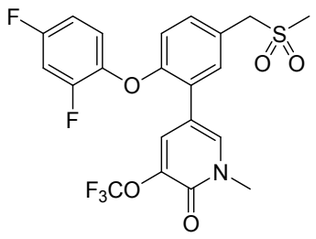
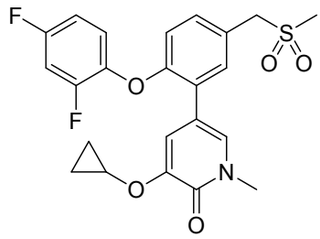
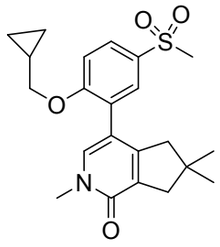
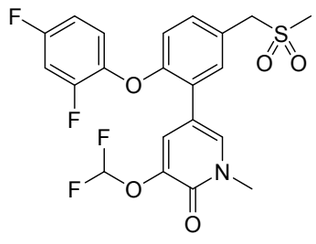
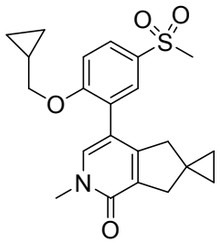
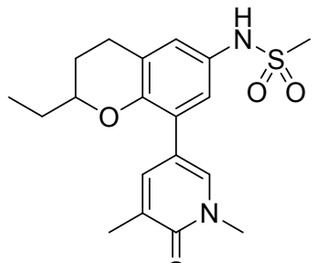
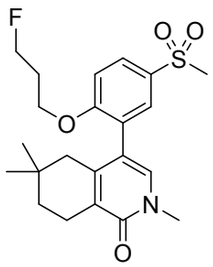
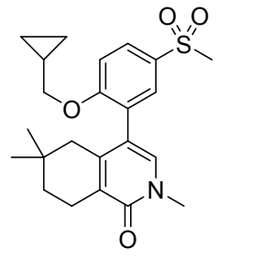
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
502		5- [2- (metoximetil) -7- metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4- benzodioxin -5- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona
504		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -2- metil-6,7- dihidro-5H-ciclopenta[c] piridin -1- ona
505		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -2- metil-6,7- dihidro-5H-ciclopenta[c] piridin -1- ona
506		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2- metil -1- oxo-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[c] piridin -4- il) fenil] metano sulfonamida
507		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2- metil -1- oxo-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[c] piridin -4- il) fenil] etano sulfonamida
508		5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -3- metil -1- propan -2- ilpiridin -2- ona

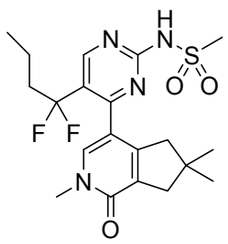
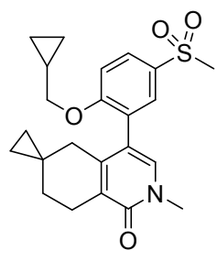
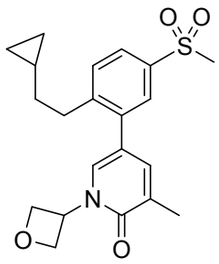
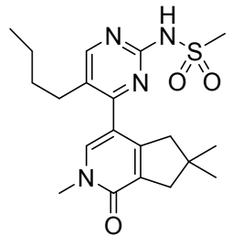
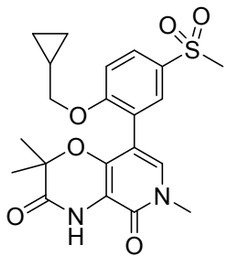
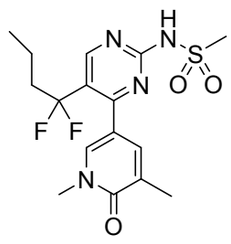
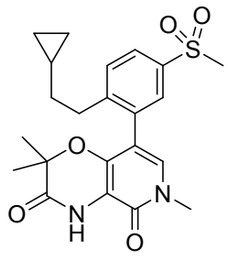
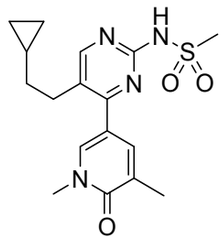
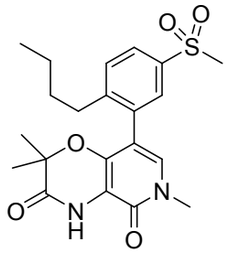
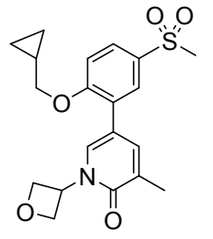
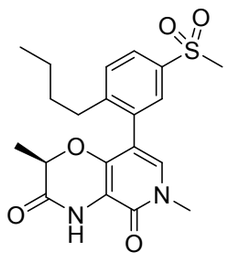
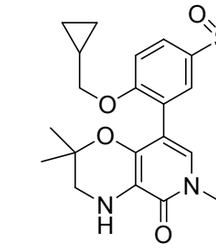
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
509		N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (5-metil -6- oxo -1- propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
510		5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2-metilsulfonilpirimidin -4- il] -3- metil -1- propan -2- ilpiridin -2- ona
511		N- [5-butil -4- (5-metil -6- oxo -1-propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
512		N- [5-butil -4- (1-metil -6- oxo -5-propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida
513		5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -1- metil -3- propan -2-ilpiridin -2- ona
514		N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (1-metil -6- oxo -5- propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida

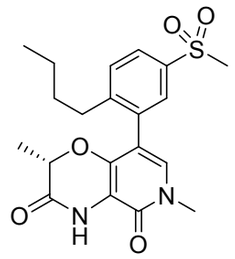
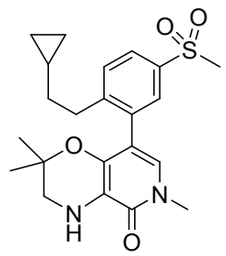
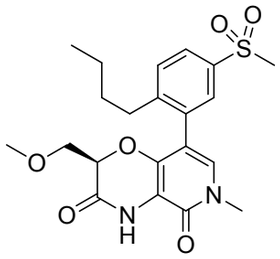
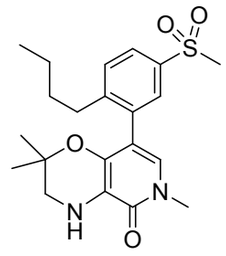
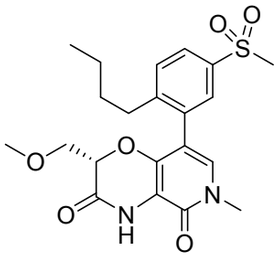
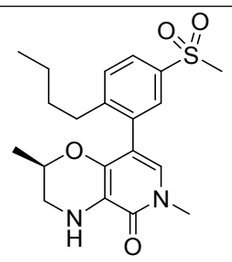
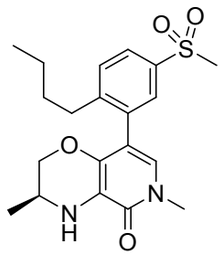
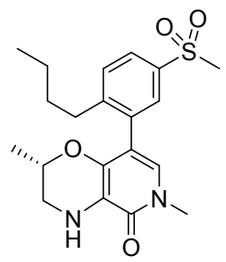
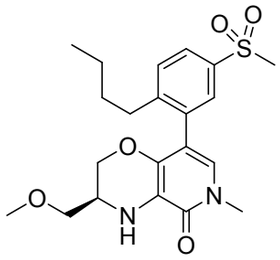
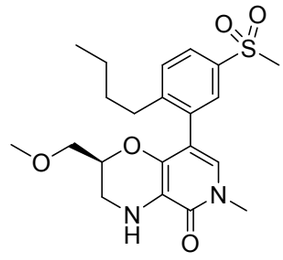
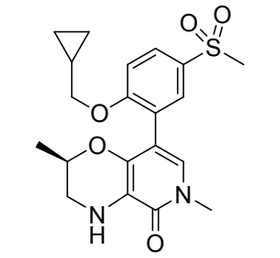
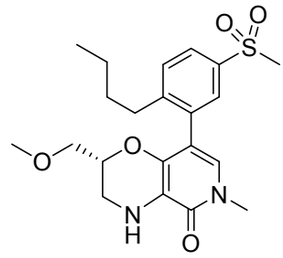
En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito aquí tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2.

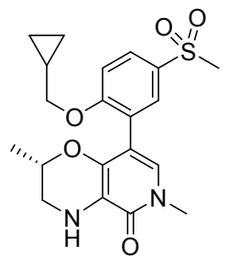
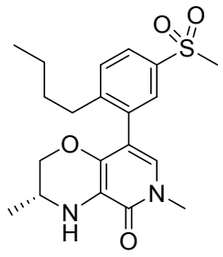
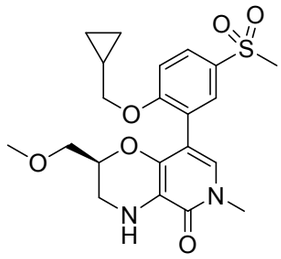
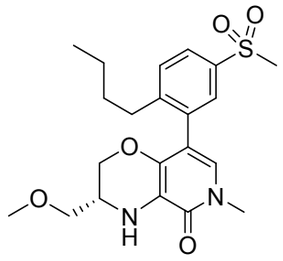
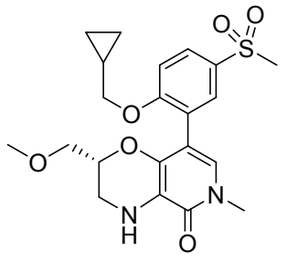
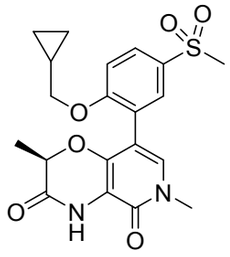
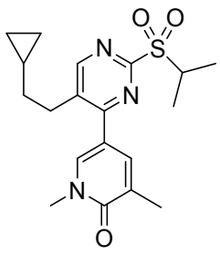
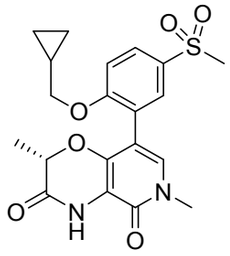
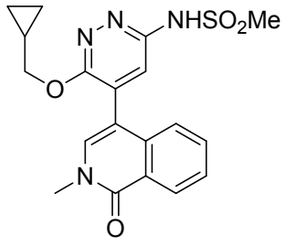
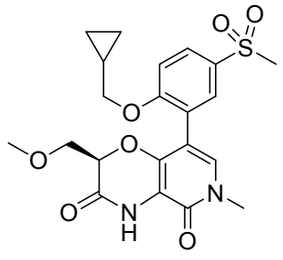
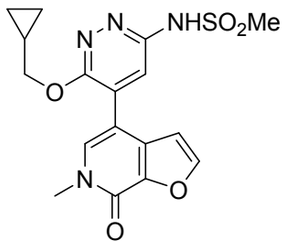
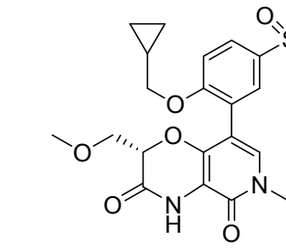
Tabla 2

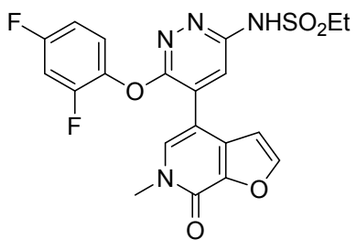
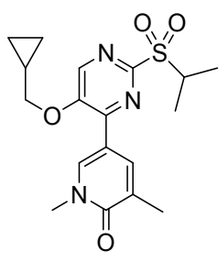
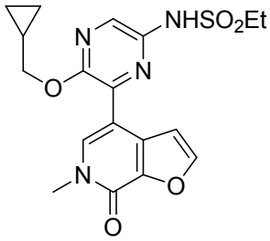
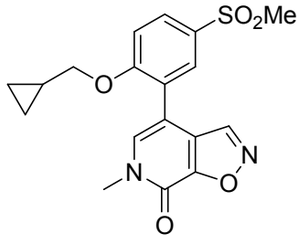
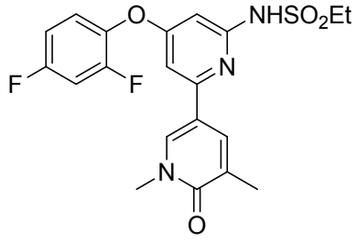
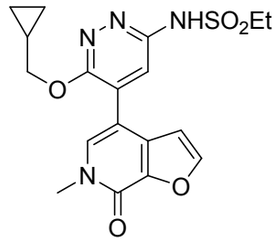
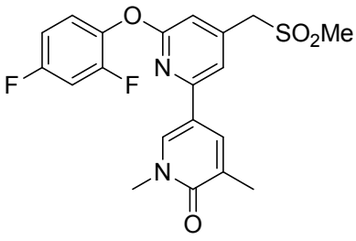
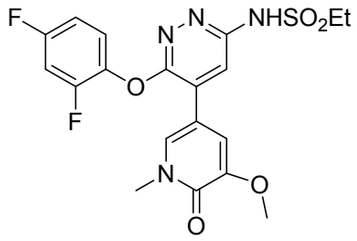
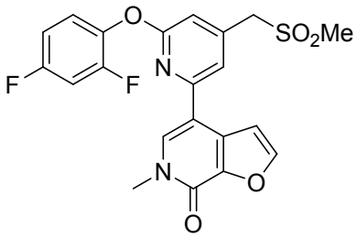
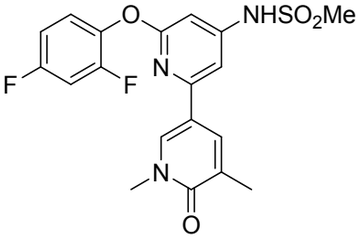
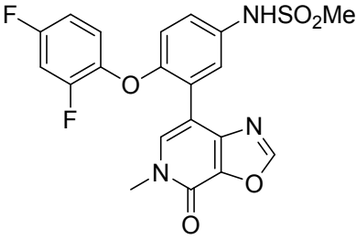
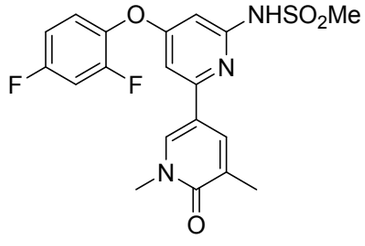
	
	
	
	
	

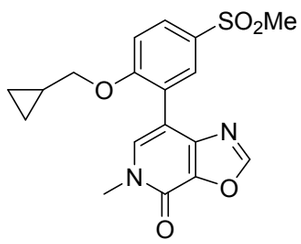
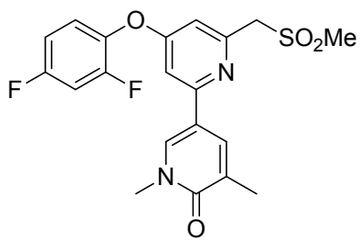
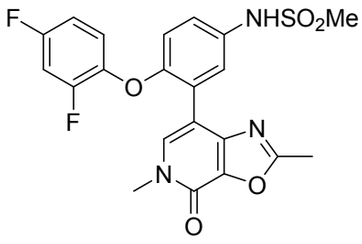
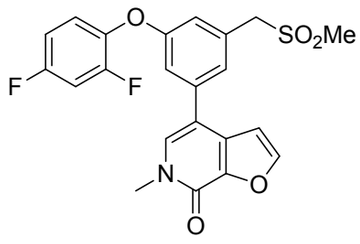
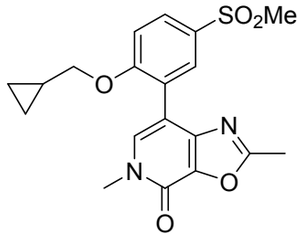
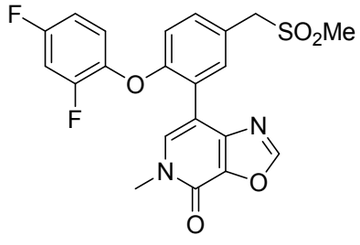
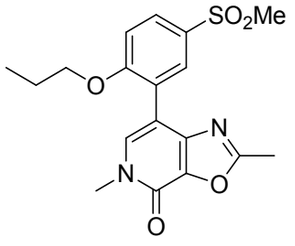
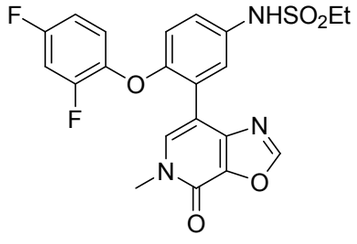
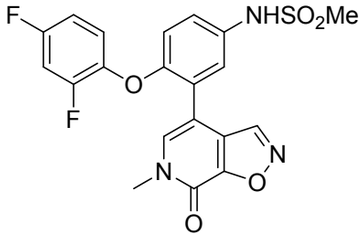
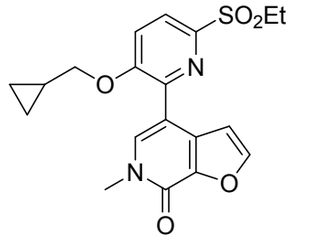
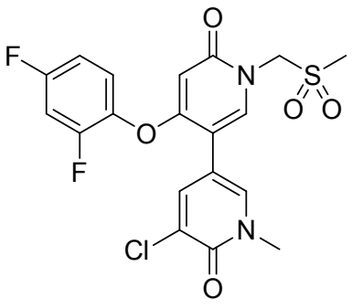
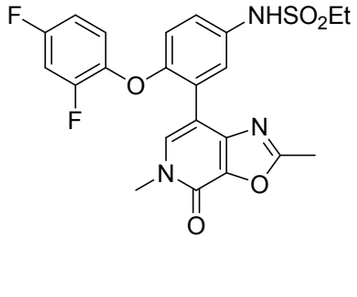
	
	
	
	
	
	

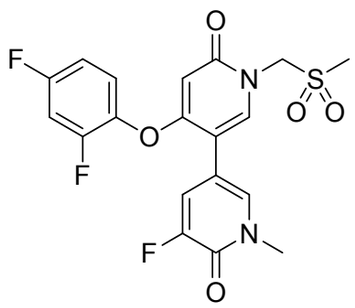
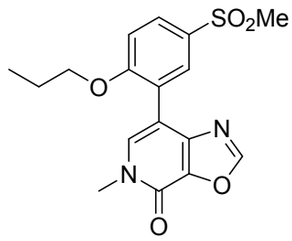
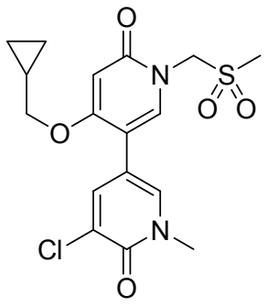
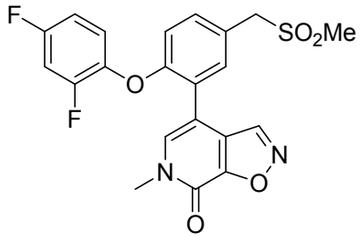
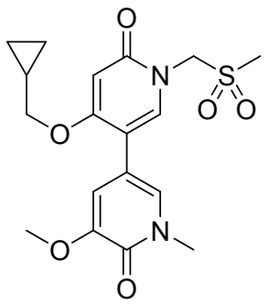
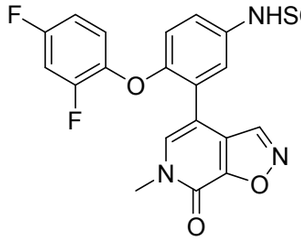
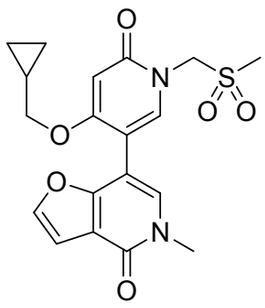
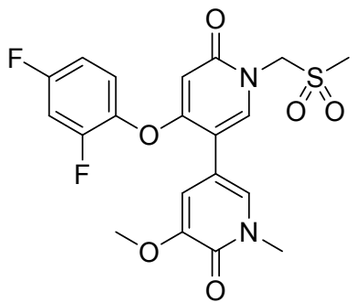
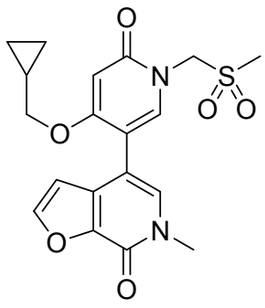
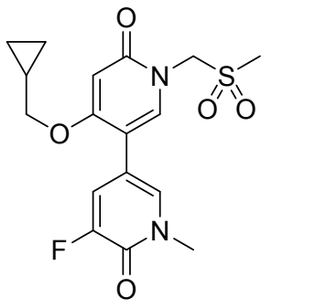
	
	
	
	
	
	

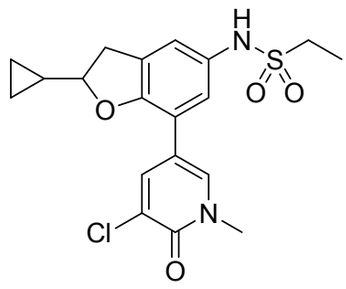
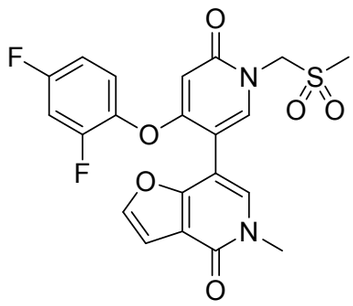
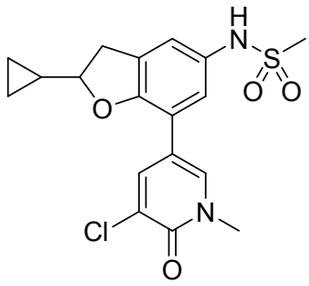
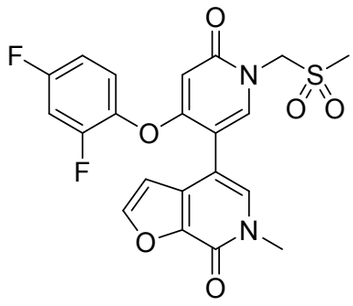
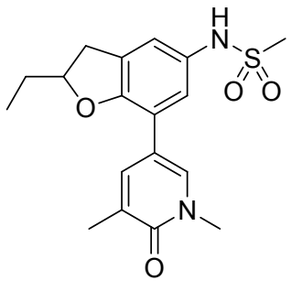
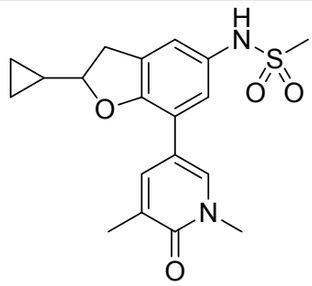
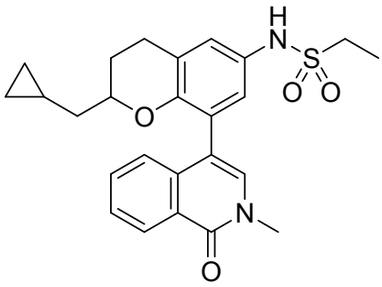
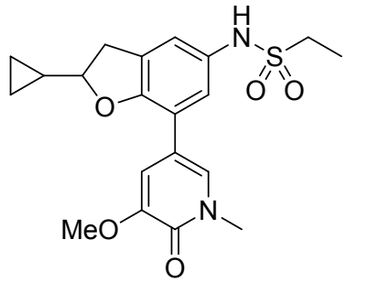
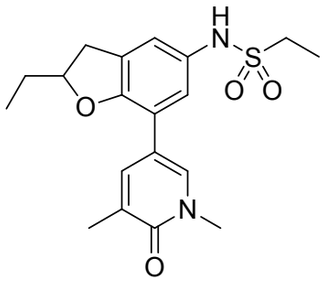
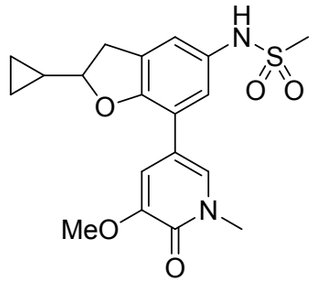
	
	
	
	
	
	

Preparación de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

Los compuestos utilizados en las reacciones descritas aquí se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por aquellos expertos en la técnica, partiendo de

químicos disponibles comercialmente y/o de los compuestos descritos en la literatura química. Los “Productos químicos disponibles comercialmente” se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluyen Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

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

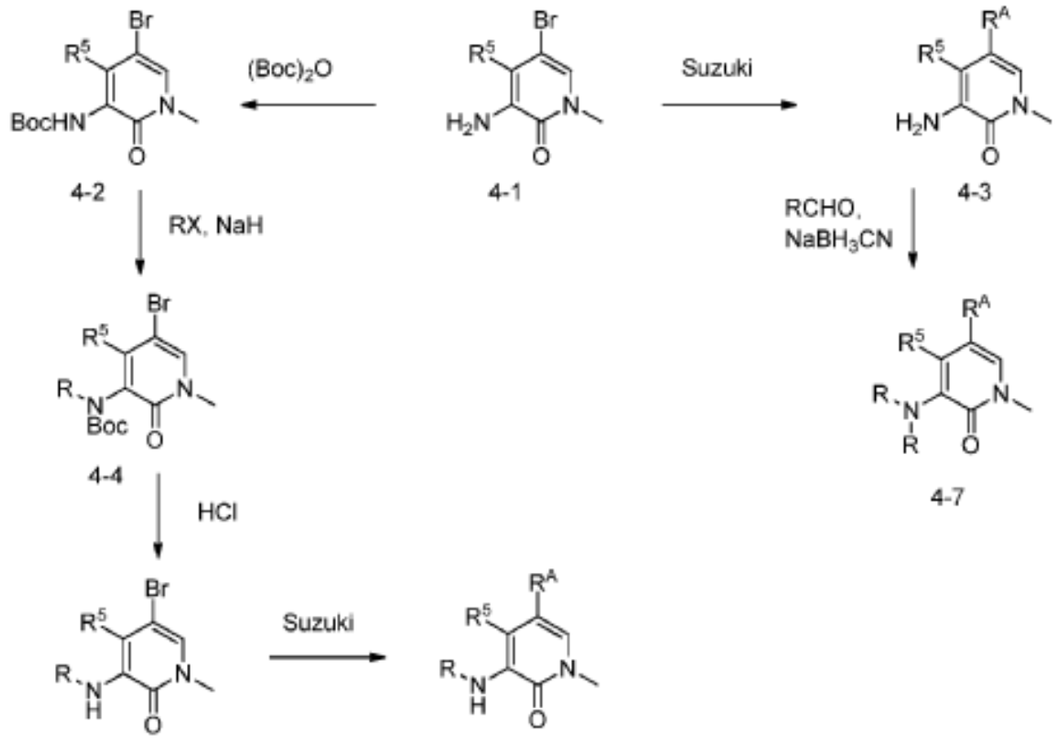
También se pueden identificar reactivos análogos específicos a través de índices de productos químicos preparados por el Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (the American Chemical Society, Washington, D.C., puede ser contactada para mayor detalle). Productos químicos que son conocidos pero no están disponibles comercialmente en catálogos preparados por los laboratorios de síntesis química habituales, en donde muchos de los estándares de laboratorios de suministros de productos químicos estándar (por ejemplo, aquellos enumerados anteriormente) proporcionan servicios de síntesis habitual. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos aquí es P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Métodos generales para la síntesis de derivados heterocíclicos sustituidos se proporcionan en, pero no se limitan a las siguientes referencias: WO 2009/158396; WO 2005/63768; WO 2006/1 12666; Briet et. al, Tetrahedron (2002), 58(29), 5761-5766; WO 2008/77550; WO

2008/77551; WO 2008/77556; WO 2007/12421; WO 2007/12422; US 2007/99911; WO 2008/77550; Havera et al, J. Med. Chem. (1999), 42, 3860-3873; WO 2004/29051; y US 2009/0054434. Ejemplos de síntesis adicionales de derivados heterocíclicos sustituidos se encuentran en las siguientes referencias: WO 2012/171337; WO 201 1/044157; WO 2009/097567; WO 2005/030791; EP 203216; Becknell et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2011), 21(23), 7076-7080; Svechkarev et al, Visnik Kharkivs'kogo Natsional'nogo Universitetu im. V. N. Karazina (2007), 770, 201-207; Coskun et al, Synthetic Communications (2005), 35(18), 2435-2443; Alvarez et al, Science of Synthesis (2005), 15, 839-906; Kihara et al, Heterocycles (2000), 53(2), 359-372; Couture et al, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 : Organic and Bio-Organic Chemistry (1999), (7), 789-794; Kihara et al., Heterocycles (1998), 48(12), 2473-2476; Couture et al, Tetrahedron (1996), 52(12), 4433-48; Couturre et al, Tetrahedron Letters (1996), 37(21), 3697-3700; Natsugari et al, Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38(16), 3106-20; Moehrle et al, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1988), 321(10), 759-64; Gore et al, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 : Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1988), (3), 481-3; Narasimhan et al, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1987), (3), 191- 2; Henry et al., Journal of Organic Chemistry (1975), 40(12), 1760-6; Berti, Gazzetta Chimica Italiana (1960), 90, 559-72; Berti et al, Annali di Chimica (Rome, Italy) (1959), 49, 2110-23; Berti et al, Annali di Chimica (Rome, Italy) (1959), 49, 1253-68; WO 2012/000595; Couture et al, Tetrahedron (1996), 52(12), 4433-48; WO 2010/069504; WO 2010/069504; WO 2006/030032; WO 2005/095384; US 2005/0222159; WO 2013/064984; Mishra et al, European Journal of Organic Chemistry (2013), 2013(4), 693-700; Vachhani et al, Tetrahedron (2013), 69(1), 359-365; Xie et al, European Journal of Medicinal Chemistry (2010), 45(1), 210-218; Mukaiyama et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry (2007), 15(2), 868-885; JP 2005/089352; Wang et al, Molecules (2004), 9(7), 574-582; WO 2000/023487; US 2006/0287341; CN 103183675 ; Hares et al, Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences (1991), 32(1-2), 303-14; DE 2356005 ; DE 2133898 ; DE 2133998; US 3816422; DE 2011970; y Staehle et al, Justus Liebigs Annalen der Chemie (1973), (8), 1275-81.

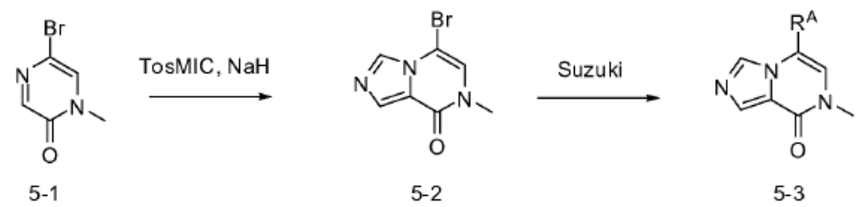
En algunas realizaciones, los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos aquí se prepararon mediante las rutas sintéticas generales descritas adelante en los esquemas 1-6. Se pretende que estos esquemas sean de ejemplo para el experto en la técnica y no son limitantes. Métodos adicionales para la síntesis de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos aquí están fácilmente disponibles para el experto en la técnica.

Esquema 4.



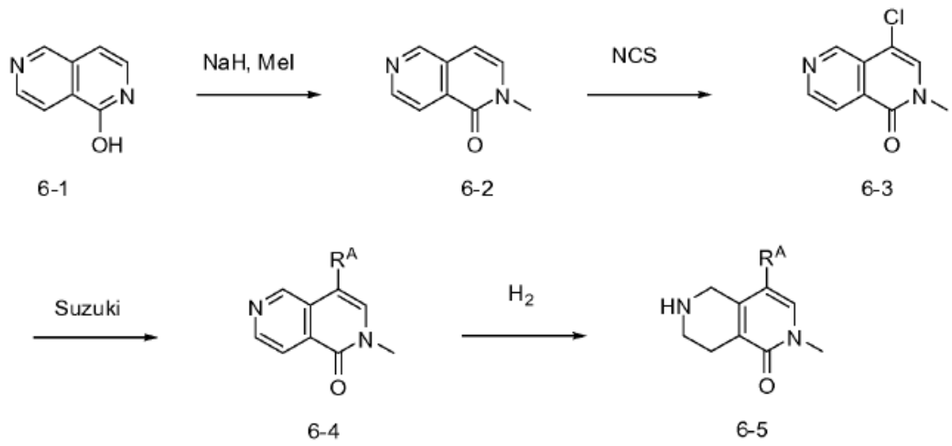
Un método para preparar los compuestos de la Fórmula (II) se proporciona en el Esquema 4. El derivado 4-1 3- Amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona se utiliza como un material de partida para diversas rutas. En una ruta, el compuesto 4-1 se somete directamente a una reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladiopara proporcionar 4-3. El grupo amino del compuesto 4-3 se somete a una aminación reductiva con un aldehido y un agente de reducción, tal como cianoborohidruro de sodio, para proporcionar el compuesto derivado amino sustituido 4-7. Una segunda ruta que implica alquilación selectiva del grupo amino del compuesto 4-1 inicia con la protección del grupo amino como el carbamato BOC. La alquilación del carbamato bajo condiciones ácidas seguido de la remoción del carbamato BOC bajo condiciones ácidas proporciona el compuesto amina secundario 4-5. El tratamiento de 4-5 con un haluro adecuado bajo condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio produce el compuesto 4-6.

Esquema 5



Un método para preparar los compuestos de la Fórmula (IV) Se proporciona en el Esquema 5. 5- Bromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (5-1)se somete a una reacción de anulación imidazol mediante el tratamiento con tosilmetisocianuro (TosMIC) bajo condiciones ácidas (Hoogenboom et al., Organic Syntheses, Coll. Vol. 6, p. 987 (1988)) para proporcionar 5-bromo-7-metilimidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona (5-2). Reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladio del compuesto 5-2 con un haluro adecuado proporciona el compuesto 5-3.

Esquema 6



Un método para preparar los compuestos de la Fórmula (III) se proporciona en el Esquema 6. 2,6- Naftiridin-1-ol (6-1) se somete a alquilación con yoduro de metilo bajo condiciones ácidas para proporcionar 2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (6-2). Cloración de 6-2 con N-clorosuccinimida proporciona el compuesto de cloro 6-3. El tratamiento de 6-3 bajo condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio con un haluro adecuado proporciona el compuesto 6-4. Reducción selectiva del derivado 2,6-naftiridinona proporciona el derivado 6-5 5,6,7,8-tetrahidro-2,6- naftiridin-1(2H)-ona.

En cada uno de los procedimientos de reacción anteriores o Esquemas, los varios sustituyentes se pueden seleccionar de entre varios sustituyentes enseñados de otra forma aquí.

Composiciones farmacéuticas

En determinadas realizaciones, los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos como se describe aquí se administra como un producto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto derivado heterociclo sustituido descrito aquí se combina con un portador aceptable o farmacéuticamente adecuado (también denominado aquí como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado sobre la base de una ruta de administración seleccionada y práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

De acuerdo con lo anterior, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto derivado heterociclo sustituido, o un esteroisómero, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o N-óxido del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores (o excipiente(s)) es aceptable o adecuados si el portador es compatible con otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (III), o (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VId), o (VIe), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente

farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (VII), o (VIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (VIII), o (VIIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XVII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XIX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XXI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XXII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XXIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, el compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí es sustancialmente puro, en que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como intermediarios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en uno o más de las etapas de un método de síntesis.

Las formas de dosificación orales 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 utilizan portadores sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

La dosis de la composición que comprende por lo menos un compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí pueden ser diferentes, dependiendo de la condición del paciente, (por ejemplo, humano) es decir, etapa de enfermedad, estado de

salud general, edad y otros factores que un experto en la técnica médica utilizará para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada a la enfermedad que se va a tratar (o prevenir) según lo determinado por los expertos en las técnicas médicas. Se determinarán una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuada por dichos factores como la afección del paciente, el tipo y gravedad de enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo, y el método de administración. En general, un régimen de dosis y tratamiento apropiado proporciona la composición (s) en una cantidad suficiente para proporcionar beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un mejor resultado clínico, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o más tiempo libre de enfermedad y/o supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptima generalmente se pueden determinar utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, peso o de sangre del paciente.

Las dosis orales varían normalmente desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1000 mg, una a cuatro veces, o más, por día.

Inhibición de bromodominio

La cromatina es el complejo de ADN y proteína que forma los cromosomas. Las histonas son el componente de cromatina principal de la proteína, que actúa como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por proteínas de unión diferentes a histonas. Se conocen diversas clases de enzimas que modifican las histonas en diversos sitios.

La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión de genes provocados por distintos mecanismos de la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que cumplen una función en la regulación epigenética incluyen metilación del ADN y modificación de cromatina/histonas.

Los genomas de los organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Se requiere compactación enorme para empacar 3 mil millones de nucleótidos del genoma humano en el núcleo de una célula.

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

Las unidades de nucleosoma básicas luego se organizan adicionalmente y condensan por la agregación y plegamiento de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible un rango de diferentes estados de condensación, y la estanqueidad de la estructura de cromatina varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular.

La estructura de la cromatina cumple una función crítica en la regulación de la transcripción de genes, que no puede ocurrir de manera eficiente de la cromatina muy condensada. La estructura de la cromatina es controlada por una serie de modificaciones post traduccionales a las proteínas histonas, en particular las histonas H3 y H4, y más comúnmente dentro de las colas de las histonas que se extienden más allá de la estructura del nucleosoma del núcleo. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ribosilación sumoilación, ubiquitinación, citrulinación, deiminación, y biotinilación. El núcleo de las histonas H2A y H3 también se puede modificar. Las

modificaciones de las histonas son parte integral de diversos procesos biológicos tales como la regulación de genes, la reparación del ADN, y la condensación de cromosomas.

Acetilación de histonas y bromodominios

La acetilación de histonas se asocia generalmente con la activación de transcripción de genes, ya que se sabe que la modificación afloja la interacción del ADN y el octámero de histona al cambiar la electrostática. Adicionalmente a este cambio físico, se sabe que las proteínas específicas se unen a residuos de lisina acetilados dentro de histonas con el fin de leer el código epigenético. Los bromodominios son pequeños dominios distintos (~110 aminoácidos) dentro de las proteínas que se sabe que se unen a residuos de lisina acetilados comúnmente, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Se sabe que alrededor de 50 proteínas contienen bromodominios, y tienen un rango de funciones dentro de la célula.

La familia BET de las proteínas que contienen bromodominio comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, Brd4 y BRD-t), que contienen bromodominios tándem capaces de unirse a dos residuos de de lisina acetilados, aumentando la especificidad de la interacción.

Las proteínas que contienen bromodominio que reconocen lisinas acetiladas en las histonas (tales como proteínas BET y proteínas diferentes a BET) se han implicado en la enfermedad proliferativa. Los ratones inactivados Brd4 mueren poco después de implantación y se ve comprometida su capacidad de mantener una masa celular interna, y los heterocigotos muestran defectos de crecimiento pre- y postnatal asociados con los índices de proliferación reducidos. La BRD4 regula los genes expresados durante M/GI, incluyendo genes asociados al crecimiento, y permanece unida a la cromatina a través del ciclo celular (Dey, et al. (2009) Mol. Cell. Biol. 20: 4899 -4909). La BRD4 también se asocia físicamente con el mediador y P-TEFb (CDK9/ciclina T1) para facilitar el alargamiento de la transcripción (Yang, et al. (2005) Oncogene 24: 1653-1662; Yang, et al. (2005) Mol. Cell 19:535-545). EL CDK9 es un objetivo validado en la leucemia linfocítica crónica (CLL), y se une a la transcripción dependiente de c-Myc (Phelps, et al. Blood 113:2637-2645; Rahl, et al. (2010) Cell 141 :432-445).

La BRD4 se transloca a la proteína NUT en pacientes con carcinoma de línea media letal, una forma agresiva de carcinoma epidermoide humano (French, et al. (2001) Am. J. Pathol. 159: 1987-1992; French, et al. (2003) Cancer Res. 63:304-307). El análisis in vitro con ARNi apoya la función causal para BRD4 en este translocación cromosómica recurrente (15; 19). También, se ha encontrado que la inhibición de los bromodominios BRD4 resulta en una detención/diferenciación de crecimiento de estirpes celulares BRD4-NUT in vitro e in vivo (Filippakopoulos, et al. "Selective Inhibition of BET Bromodominios," Nature (publicado en Internet el 24 septiembre de 2010)).

LAs proteínas que contienen bromodominio (tales como proteínas BET) también han estado implicadas en enfermedades inflamatorias. Las proteínas BET (por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4, y BRDT) regulan el montaje de complejos de cromatina dependientes de acetilación de que controlan la expresión de genes inflamatorios (Hargreaves, et al. (2009) Cell 138: 129-145; LeRoy, et al. (2008) Mol. Cell 30:51-60; Jang, et al. (2005) Mol. Cell 19:523-534; Yang, et al. (2005) Mol. Cell 19:535-545). Los genes inflamatorios clave (genes de respuesta secundaria) se regulan en direccióln 3' luego de inhibición de bromodominio de la subfamilia BET, y los genes no sensibles (genes de respuesta primaria) se suspenden para transcripción. La inhibición de bromodominio BET protege contra el choque endotóxico inducido por LPS y la sepsis inducida por bacterias in vivo (Nicodeme, et al. "Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic," Nature (publicado en línea el 10 noviembre de 2010)).

También se han encontrado que las proteínas que contienen bromodominio (tales como proteínas BET) cumplen una función en la infección viral. Por ejemplo, la BRD4 está implicada en la fase primaria de la infección por el virus del papiloma humano (VPH), en el que el genoma viral se mantiene en un episoma extra-cromosómico en el epitelio basal. En

algunas cepas de VPH, la BRD4 se une a las funciones de proteína E2 del VPH para conectar el genoma viral en los cromosomas. La E2 es crítica tanto para la represión de E6/E7 y la activación de genes virales de VPH. La interrupción de BRD4 o la interacción de BRD4-E2 bloquea la activación génica dependiente de E2. la BRD4 también funciona para conectar otras clases de genomas virales a la cromatina anfitriona (por ejemplo, virus del herpes, virus de Epstein-Barr).

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

Otra nueva proteína que contiene bromodominio es BAZ2B, cuya función biológica, se considera funciona de manera similar a ACF1, el ortólogo de Drosophila BAZ2B. Los complejos de ACF cumplen una función en establecer la separación de nucleosomas regular durante el montaje de cromatina e influir en los diferentes resultados de remodelación en locus objetivo.

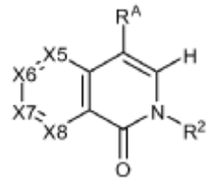
Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (III), o (IIIa). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (IV). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (V). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VId), o (VIe). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (VII) o (VIIa). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (VIII), o (VIIIa). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (IX). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XII). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XIII). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XIV). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XV). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XVI). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XVII). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XVIII). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XIX). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XX). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la

Fórmula (XXI). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XXII). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XXIII). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XXIV). Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer una proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XXV).

Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (III), o (IIIa). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (IV). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (V). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VId), o (VIe). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (VII), o (VIIa). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (VIII), o (VIIIa). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (IX). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XII). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XIII). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XIV). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XV). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XVI). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XVII). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XVIII). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XIX). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XX). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XXI). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XXII). Una realización proporciona

un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XXIII). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XXIV). Una realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende exponer el bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XXV).

Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer un proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (X)

en donde,

R^2 se selecciona de CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X5 es C-R^5 o N;

X6 es C-R^6 o N;

X7 es C-R^7 o N;

X8 es C-R^8 o N; en donde no más de dos de X5, X6, X7, o X8 pueden ser N;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH,-CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH,-CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

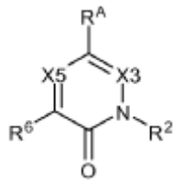
R^8 es hidrógeno, halógeno, o alquilo; y

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

Otra realización proporciona el método para regular trascripción de gen en una célula, en donde el compuesto de la Fórmula (X) tiene la estructura en donde R^A es un grupo fenilo sustituido.

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

Una realización proporciona un método para regular trascripción de gen en una célula que comprende exponer un proteína que contiene bromodominio a un compuesto de la Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XI)

en donde,

R^2 es CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2, o CD_3;

X3 es C-H o N;

X5 es C-R^5 o N; dado que si X3 es N, entonces X5 es C-R^5, y si X5 es N, entonces X3 ws CH;

R^5 es hidrógeno, halógeno, -OH,-CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada R^{61} se selecciona independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -OH,-CN, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilamino, alcoxi, o cicloalquilalcoxi; y R^A es un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

Otra realización proporciona el método para regular la trascripción de gen en una célula, en donde el compuesto de la Fórmula (XI) tiene la estructura en donde R^A es un grupo fenilo sustituido.

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

Métodos de Tratamiento

Los compuestos y composiciones descritos aquí generalmente son útiles para la inhibición de la actividad de una o más proteínas implicadas en la regulación epigenética. Por lo tanto, una realización proporciona un método de modulación de regulación epigenética mediada por una o más proteínas que contienen motivos de reconocimiento de acetil-lisina, también conocidos como bromodominios (por ejemplo, proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4, y/o BRDT, y proteínas diferentes a BET, tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, Taf1, y/o BRPF1), al administrar un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe aquí.

En algunas realizaciones, los compuestos derivados de heterocíclicos sustituidos como se describe aquí son capaces de inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína de BET (BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), proteínas diferentes a BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, Taf1, y/o BRPF1) o un mutante de la misma, en una muestra biológica de una manera útil para una variedad de propósitos que son conocidos 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.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína de BET (BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), proteínas diferente a BET (como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, Taf1, y/o BRPF1) o un mutante de la misma, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí, o una composición que comprende dicho compuesto.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína de BET (BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), proteínas diferente a BET (como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, Taf1, y/o BRPF1) o un mutante de la misma, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí. En algunas realizaciones, la proteína que contiene bromodominio es una proteína BET. En algunas realizaciones, la proteína BET es BRD4.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína de BET (BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), proteínas diferente a BET (como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, Taf1, y/o BRPF1) o un mutante de la misma , en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí. En algunas realizaciones, la proteína que contiene bromodominio es una proteína BET. En algunas realizaciones, la proteína BET es BRD4.

Las enfermedades y afecciones tratables de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen cáncer, enfermedad neoplásica y otros trastornos proliferativos. Por lo tanto, un aspecto es un método para tratar un sujeto que tiene cáncer, una enfermedad neoplásica y otro trastorno proliferativo, el método comprende la administración de un compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí al sujeto. En una realización, un paciente humano se trata con un compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto está presente en una cantidad para inhibir de forma mensurable la actividad de la proteína que contiene bromodominio (tal como BRD2, BRD3, BRD4, y/o BRDT) en el paciente.

La invención proporciona adicionalmente un método de tratamiento de un sujeto, tal como un humano, que sufre de cáncer, una enfermedad neoplásica y otro trastorno proliferativo. El método comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos derivados de heterocíclico sustituido como se describe aquí, que funcionan al inhibir un bromodominio y, en general, al modular la expresión génica, para inducir diversos efectos celulares, en particular, inducción o represión de expresión génica, detención de proliferación celular, inducción de diferenciación celular y/o inducción de apoptosis.

La invención proporciona adicionalmente un método terapéutico para modular metilación de proteínas, expresión génica, proliferación celular, diferenciación celular y/o apoptosis in vivo en las afecciones, padecimientos, trastornos o enfermedades descritas aquí, en particular, cáncer, enfermedad inflamatoria, y/o enfermedad viral que comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicha terapia una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos derivados de heterocíclico sustituido como se describe aquí.

La invención proporciona adicionalmente un método para regular la actividad del promotor endógeno o heterólogo al poner en contacto una célula con un compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí.

La invención adicionalmente se relaciona con un método para tratar o aliviar cáncer, enfermedades neoplásicas, u otro trastorno proliferativo mediante administración de una cantidad efectiva de un compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí, a un mamífero, en particular un humano, en necesidad de dicho tratamiento. En algunos aspectos de la invención, la enfermedad a tratar por los métodos de la presente invención es cáncer.

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

Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (III), o (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VId), o (VIe), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (VII), o (VIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (VIII), o (VIIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XVII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XIX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una

realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XXI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XXII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XXIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (XXV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otras realizaciones y usos serán evidentes para un experto en la técnica en claridad de las presentes descripciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente como ilustración de diversas realizaciones y no se deben constituir como limitantes de la invención en ninguna forma.

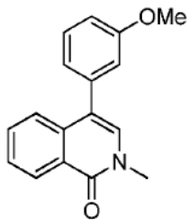
EJEMPLOS

I. Síntesis Química

A menos que se observe de otra forma, se utilizan reactivos y solventes según se recibe de proveedores comerciales. Se utilizan solventes anhidros y cristalería secada al horno para transformaciones sintéticas sensibles a humedad y/o oxígeno. No se optimizan los rendimientos. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizan. Se realiza cromatografía de columna y cromatografía de capa delgada (TLC) sobre gel de sílice a menos que se observe otra cosa. Se dan espectros en ppm (δ) y se reportan las constantes de acoplamiento (J) en Hertz. Para el espectro ^{1}H RMN, el pico de solvente se utiliza como el pico de referencia.

El Ejemplo Químico 1 es 2- metil-4 -fenilisoquinolin- 1-ona que se compra de un vendedor comercial.

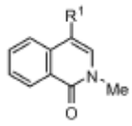
Ejemplo 2: 4-(3-metoxifenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona

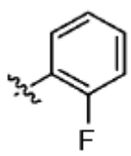
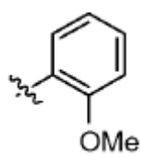
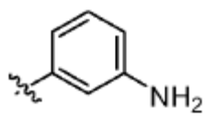
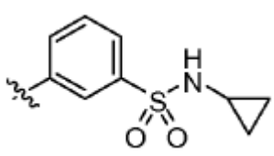


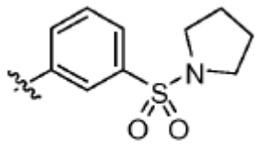
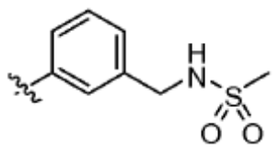
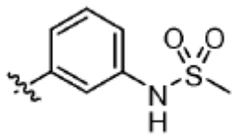
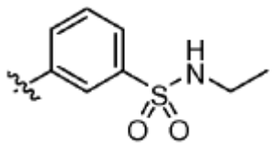
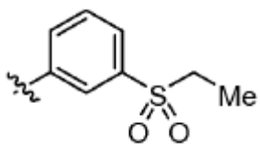
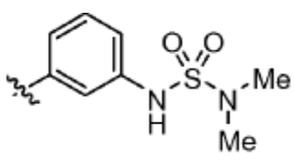
Una mezcla de 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona (100 mg, 0.42 mmol), y ácido (3-metoxifenil)borónico (70 mg, 0.46 mmol), PPh_3 (66 mg, 0.25 mmol), Na_2CO_3 (133 mg, 1.26 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (62 mg,0.084 mmol) en dioxano (2.5 mL) y agua (0.5 mL) se calienta durante la noche a 90 °C. El tratamiento de extracción con acetato de etilo seguido por TLC preparativo (PE: EA = 1: 1) da el compuesto del título (18 mg, 0.07 mmol) como un sólido blanco en 17 % de rendimiento. ^{1}H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 8.30 (d, 1 H, J = 7.68), 7.68 (t, 1 H, J = 7.56), 7.50-7.55 (m, 3 H), 7.40 (t, 1 H, J = 7.44), 6.97-7.00 (m, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H). MS (m/z, intensidad relativa): 266 (M^+, 1).

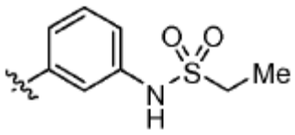
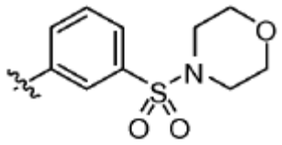
Los Ejemplos 3-14 en la Tabla 3 se preparan a partir de 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona y el ácido borónico/éster apropiado en una forma similar al Ejemplo 2.

Tabla 3

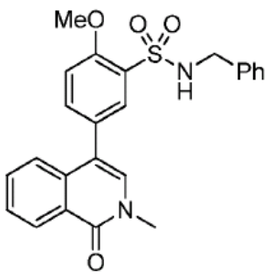


Ej. No.	R^1	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
3		4- (2-fluorofenil) - 2- metilisoquinolin -1- ona	(DMSO-d_6) 3.57 (s, 3 H) 7.20 (d, J = 7.42 Hz, 1 H) 7.31-7.41 (m, 2 H) 7.42-7.61 (m, 4 H) 7.64-7.73 (m, 1 H) 8.32 (d, J = 7.81 Hz, 1 H)	254
4		4- (2-metoxifenil) - 2- metilisoquinolin -1- ona	(DMSO-d_6) 3.54 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 7.00-7.11 (m, 2 H) 7.15 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 7.25 (d, J = 6.83 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.48 (dt, J = 15.91, 7.86 Hz, 2 H) 7.61 (d, J = 7.42 Hz, 1 H) 8.28 (d, J = 8.20 Hz, 1 H)	266
5		4- (3-aminofenil) - 2- metilisoquinolin -1- ona	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 3 H) 5.19 (br. s., 2 H) 6.55 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 6.60-6.64 (m, 2 H) 7.12 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.51- 7.62 (m, 2 H) 7.66-7.72 (m, 1 H) 8.31 (d, J = 7.83 Hz, 1 H)	251
6		N-ciclopropil -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	(DMSO-d_6) 0.36-0.41 (m, 2 H) 0.47-0.52 (m, 2 H) 2.16 (br. s., 1 H) 3.57 (s, 3 H) 7.44 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 7.54-7.61 (m, 2 H) 7.68- 7.77 (m, 3 H) 7.83-7.88 (m, 2 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.34 (d, J = 7.81 Hz, 1 H)	355

7		2-metil -4- (3-pirrolidin -1-ilsulfonilfenil) isoquinolin -1- ona	(DMSO-d_6) 1.67 (t, J = 6.64 Hz, 4 H) 3.18 (t, J = 6.44 Hz, 4 H) 3.57 (s, 3 H) 7.42 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 7.56 (t, J = 7.61 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.68-7.80 (m, 4 H) 7.85 (d, J = 6.83 Hz, 1 H) 8.33 (d, J = 8.20 Hz, 1 H).	369
8		N- [[3- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4-il) fenil] metil]metano sulfonamida	(DMSO-d_6) 2.87 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 4.22 (d, J = 6.05 Hz, 2 H) 7.31- 7.44 (m, 3 H) 7.45-7.62 (m, 5 H) 7.64-7.72 (m, 1 H) 8.32 (d, J = 7.61 Hz, 1 H)	343
9		N- [3- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4-il) fenil] metano sulfonamida	(DMSO-d_6) 3.03 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 7.16 (d, J = 7.61 Hz, 1 H) 7.23- 7.28 (m, 2 H) 7.45 (t, J = 8.30 Hz, 1 H) 7.48-7.57 (m, 3 H) 7.67- 7.72 (m, 1 H) 8.31 (d, J = 7.03 Hz, 1 H) 9.88 (br. s., 1 H)	329
10		N-etil -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	(DMSO-d_6) 0.92-1.02 (m, 3 H) 2.76-2.86 (m, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 7.43 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 7.53- 7.60 (m, 2 H) 7.64 (t, J = 5.66 Hz, 1 H) 7.68-7.75 (m, 3 H) 7.80- 7.88 (m, 2 H) 8.29-8.36 (m, 1 H)	343
11		4- (3-etilsulfonilfenil) -2-metilisoquinolin -1-ona	(CLOROFORMO-d) 1.33 (t, J = 7.42 Hz, 3 H) 3.18 (q, J = 7.42 Hz, 2 H) 3.65-3.69 (m, 3 H) 7.10 (s, 1 H) 7.43 (d, J = 8.01 Hz, 1 H) 7.51-7.57 (m, 1 H) 7.60-7.76 (m, 3 H) 7.93-7.98 (m, 2 H) 8.53 (dd, J = 8.01, 0.98 Hz, 1 H)	328
12		4- [3- (dimetilsulfamoil-amino) fenil] -2-metil -1-oxoisoquinolina	(DMSO-d_6) 2.71 (s, 6 H) 3.55 (s, 3 H) 7.10 (d, J = 7.03 Hz, 1 H) 7.22- 7.25 (m, 2 H) 7.41 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.50-7.56 (m, 2 H) 7.67-7.72 (m, 1 H) 8.31 (d, J = 7.81 Hz, 1 H) 10.02 (br. s., 1 H)	358

13		N- [3- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4-il) fenil] etano sulfonamida	(DMSO-d_6) 1.20 (t, J = 7.13 Hz, 3 H) 3.13 (q, J = 7.29 Hz, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 7.14 (d, J = 7.03 Hz, 1 H) 7.25 (br. s., 2 H) 7.38-7.59 (m, 4 H) 7.69 (t, J = 7.61 Hz, 1 H) 8.31 (d, J = 8.01 Hz, 1 H) 9.92 (s, 1 H)	343
14		2-metil -4- (3-morfolin -4-ilsulfonilfenil) isoquinolin -1- ona	(DMSO-d_6) 3.02-3.09 (m, 4 H) 3.68 (s, 3 H) 3.73-3.80 (m, 4 H) 7.09 (s, 1 H) 7.43 (d, J = 7.81 Hz, 1 H) 7.53-7.58 (m, 1 H) 7.61-7.73 (m, 3 H) 7.78-7.84 (m, 2 H) 8.55 (d, J = 7.03 Hz, 1 H)	385

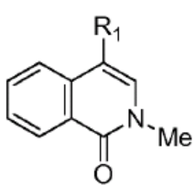
Ejemplo 15: N-bencil- 2- metoxi- 5- (2 -metil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)bencenosulfonamida

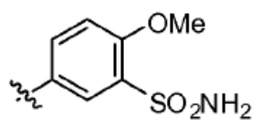
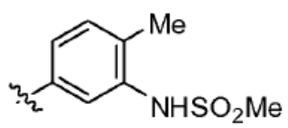


Durante aproximadamente 3 min, se burbujea N_2 a través de la mezcla de 4-bromo- 2-metilisoquinolin-1(2 H)-ona (56 mg, 0.24 mmol), ácido [3 -(bencilsulfamoil)-4 -metoxifenil]borónico (83 mg, 0.26 mmol), Na_2CO_3 2M acuoso (0.375 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (9 mg, 0.001 mmol) en dioxano (1.5 mL) que luego se somete a microondas a 120 °C durante 1 h y luego se filtra a través de una almohadilla de Na_2SO_4 anhidro utilizando acetato de etilo para transferencia y enjuague. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-60 % de EA en hexano durante 6 min y se continúa a 60 % de EA isocrático que da el compuesto del título (60 mg, 0.14 mmol) como un sólido blanco en 58 % de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.57 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.1 1 (d, J = 6.32 Hz, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 6 H), 7.34 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 2.27 Hz, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 7.94 (t, J = 6.32 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 7.33 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 435.

Ejemplos 16-17 en la Tabla 4 se preparan a partir de 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona y el ácido borónico/éster apropiado en una forma similar al Ejemplo 15.

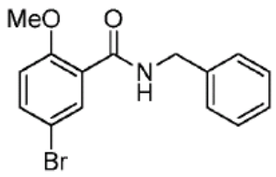
Tabla 4



Ej. No.	R^1	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
16		2-metoxi -5- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4-il) benceno sulfonamida	(DMSO-d_6) 3.57 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 7.18 (s, 2 H) 7.35 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.44 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.57 (t, J = 7.45 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J = 8.46, 2.15 Hz, 1 H) 7.71 (t, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.76 (d, J = 2.27 Hz, 1 H) 8.34 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)	345
17		N- [2-metil -5- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4-il) fenil] metano sulfonamida	(DMSO-d_6) 2.38 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.24 (dd, J = 7.83, 1.77 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 7.38 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.53- 7.58 (m, 2 H) 7.67-7.72 (m, 1 H) 8.30-8.36 (m, 1 H) 9.18 (s, 1 H)	343

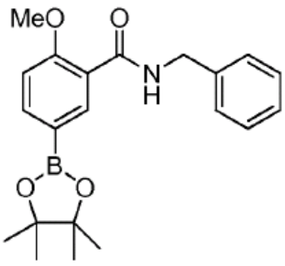
Ejemplo 18: N-bencil- 2- metoxi- 5- (2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)-benzamida

Etapa 1: N-bencil- 5- bromo- 2- metoxibenzamida



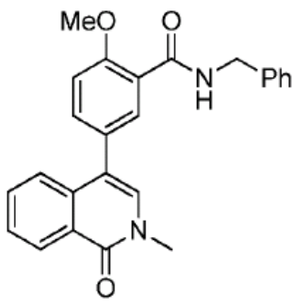
A una mezcla enfriada con baño de hielo de ácido 5- bromo- 2- metoxibenzoico (439 mg, 1.9 mmol) en 1:1 CH_2Cl_2:DMF (4 mL) se agrega bencilamina (0.228 mL, 2.1 mmol), EDCI (438 mg, 2.3 mmol), HOBt (311 mg, 2.3 mmol) y $NEtiPr_2$ (0.496 mL, 2.85 mmol). La mezcla luego se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. El tratamiento de extracción con acetato de etilo, que se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado, H_2O, $KHSO_4$ acuoso saturado y solución salina, da el compuesto del título (550 mg) después de aislamiento que se lleva adelante sin purificación. LCMS $(M + H)^+$ 320, 322.

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



Durante aproximadamente 3 min, se burbujea N_2 a través de una mezcla del compuesto del título de N-bencil- 5- bromo- 2- metoxibenzamida (174 mg, 0.54 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (166 mg, 0.65 mmol), acetato de potasio (159 mg, 1.62 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0.03 mmol) en DMF anhidro (4.2 mL). Después de calentamiento a 90 °C durante aproximadamente 2 h bajo N_2, cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-40 % de EA en hexano durante 7 min y continuando con 40 % de EA isocrático da el compuesto del título (138 mg, 0.38 mmol) como un sólido blanco en 70 % de rendimiento. LCMS $(M + H)^+$ 368.

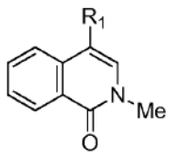
Etapa 3: N-bencil- 2- metoxi- 5- (2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)benzamida

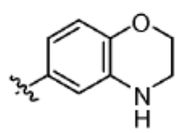
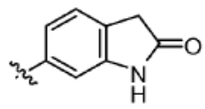
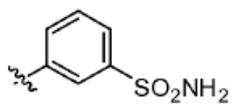
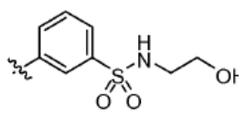
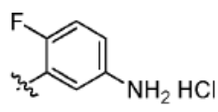


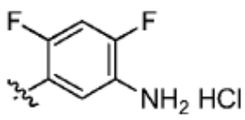
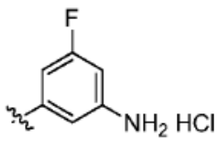
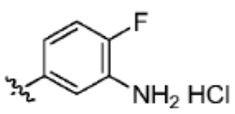
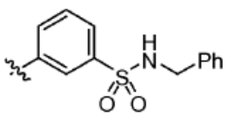
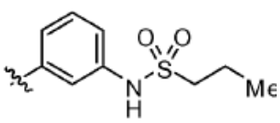
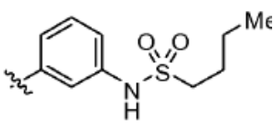
Durante aproximadamente 3 min, se burbujea N_2 a través de una mezcla de N-bencil- 2- metoxi- 5- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)benzamida (51 mg, 0.14 mmol), 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona (30 mg, 0.13 mmol), K_3PO_4 1M acuoso (0.3 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 0.013 mmol) en dioxano (1.15 mL) que luego se somete a microondas a 100 °C durante 1 h. El tratamiento final similar al Ejemplo 15 y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 5- 50 % de EA en hexano durante 4 min y continuando 50 % de EA isocrático da el compuesto del título (37 mg, 0.14 mmol) como un sólido tostado en 71 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.57 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.52 (d, J = 6.06 Hz, 2 H), 7.21 - 7.37 (m, 6 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.56 (td, J = 5.37, 2.15 Hz, 2 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.79 (d, J = 2.27 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.79 (t, J = 6.06 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 399.

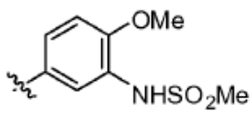
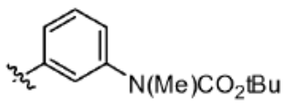
Los Ejemplos 19-31 en la Tabla 5 se preparan a partir de 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona y el ácido borónico/éster apropiado en una forma similar al Ejemplo 18, etapa 3. Para los Ejemplos 20-26 la temperatura de microondas se aumenta a 120 °C. Se preparan clorhidratos de anilina al tratar la anilina con HCl anhidro en metanol como la etapa final.

Tabla 5

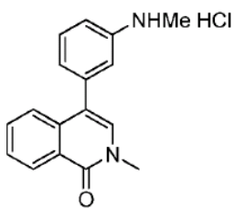


Ej. No.	R^1	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+ H)
19		4- (3,4-dihidro- 2H -1,4- benzoxazin - 6- il) -2- metilisoquinolin -1- ona	(DMSO-d_6) 3.50-3.59 (m, 3 H) 4.14-4.19 (m, 2 H) 5.87 (br. s., 1 H) 6.51 (dd, J = 8.08, 2.02 Hz, 1 H) 6.61 (d, J = 2.02 Hz, 1 H) 6.74 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.50-7.55 (m, 1 H) 7.58 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.66-7.72 (m, 1 H) 8.30 (d, J = 8.08 Hz, 1 H)	293
20		2-metil -4- (2- oxo - 1,3- dihidroindol- 6- il) isoquinolin -1- ona	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 6.85 (s, 1 H) 7.00 (dd, J = 7.58, 1.52 Hz, 1 H) 7.32 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.53-7.58 (m, 2 H) 7.67-7.72 (m, 1 H) 8.31-8.35 (m, 1 H) 10.47 (s, 1 H)	291
21		3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	(DMSO-d_6) 3.59 (s, 3 H) 7.43 (s, 2 H) 7.48 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.56-7.61 (m, 2 H) 7.67-7.75 (m, 3 H) 7.87-7.92 (m, 2 H) 8.36 (d, J = 8.08 Hz, 1 H)	315
22		N- (2- hidroxietil) - 3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	(DMSO-d_6) 2.85 (q, J = 6.06 Hz, 2 H) 3.39 (q, J = 6.06 Hz, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 4.70 (t, J = 5.56 Hz, 1 H) 7.47 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.56-7.59 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66-7.77 (m, 4 H) 7.83- 7.88 (m, 2 H) 8.36 (d, J = 8.08 Hz, 1 H)	359
23		Clorhidrato de 4- (5-amino -2- fluorofenil) - 2- metilisoquinolin -1- ona	(DMSO-d_6) 3.57 (s, 3 H parcialmente oscurecido) 7.08-7.22 (m, 2 H) 7.24 (d, J = 9.60 Hz, 1 H) 7.32 (t, J = 9.09 Hz, 1 H) 7.54- 7.60 (m, 2 H) 7.67-7.73 (m, 1 H) 8.32 (d, J = 7.83 Hz, 1 H	269

24		Clorhidrato de 4-(5-amino- 2,4-difluorofenil) - 2-metilisoquinolin -1-ona	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 3 H) 6.83 (dd, J = 9.73, 7.96 Hz, 1 H) 7.19- 7.28 (m, 2 H) 7.51-7.58 (m, 2 H) 7.67-7.72 (m, 1 H) 8.30 (d, J = 8.08 Hz, 1 H)	287
25		Clorhidrato de 4-(3-amino -5-fluorofenil) - 2-metilisoquinolin -1-ona	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 3 H) 6.47- 6.56 (m, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.52-7.62 (m, 2 H) 7.69-7.75 (m, 1 H) 8.32 (d, J = 8.08 Hz, 1 H)	269
26		Clorhidrato de 4-(3-amino -4-fluorofenil) -2-metilisoquinolin -1-ona	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 3 H) 6.64 (d, J = 2.53 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J = 8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J = 11.49, 8.21 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.52-7.58 (m, 2 H) 7.67- 7.74 (m, 1 H) 8.32 (d, J = 7.07 Hz, 1 H)	269
27		N-bencil -3- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4-il) benceno sulfonamida	(DMSO-d_6) 3.59 (s, 3 H) 4.08 (d, J = 6.06 Hz, 2 H) 7.17-7.29 (m, 5 H) 7.40 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.58 (t, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.68-7.76 (m, 3 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (td, J = 4.48, 1.89 Hz, 1 H) 8.26 (t, J = 6.32 Hz, 1 H) 8.35 (d, J = 8.08 Hz, 1 H)	405
28		N- [3- (2- metil -1-oxoisoquinolin- 4-il) fenil] propano -1-sulfonamida	(DMSO-d_6) 0.96 (t, J = 7.45 Hz, 3 H) 1.72 (sxt, J = 7.48 Hz, 2 H) 3.10-3.15 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 7.16 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.26-7.30 (m, 2 H) 7.43-7.59 (m, 4 H) 7.68-7.73 (m, 1 H) 8.34 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 9.91 (s, 1 H)	357
29		N- [3- (2- metil -1-oxoisoquinolin- 4-il) fenil] butano -1-sulfonamida	(DMSO-d_6) 0.84 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 1.37 (sxt, J = 7.38 Hz, 2 H) 1.67 (dt, J = 15.35, 7.61 Hz, 2 H) 3.10-3.18 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 7.16 (d, J = 7 .58 Hz, 1 H) 7.24- 7.33 (m, 2 H) 7.41-7.60 (m, 4 H) 7.64-7.74 (m, 1 H) 8.34 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 9.91 (s, 1 H)	371

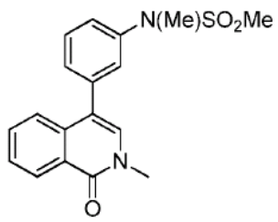
30		N- [2-metoxi- 5- (2- metil -1- oxoisoquinolin- 4-il) fenil] metano- sulfonamida	(DMSO-d_6) 3.00 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 7.18-7.23 (m, 1 H) 7.24- 7.30 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 2.27 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.55 (dd, J = 7.58, 5.05 Hz, 2 H) 7.65-7.73 (m, 1 H) 8.31- 8.37 (m, 1 H) 9.04 (s, 1 H)	359
31		tert-butil N- metil- N- [3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] carbamato	(DMSO-d_6) 1.41 (s, 9 H) 3.24 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.25 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.32-7.38 (m, 2 H) 7.44- 7.60 (m, 4 H) 7.67- 7.73 (m, 1 H) 8.34 (d, J = 7.83 Hz, 1 H)	365

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



Al compuesto del título del Ejemplo 31 (48 mg, 0.13 mmol) se agrega HCl 4 M en dioxano (3 mL). Después de agitar durante aproximadamente 1 h, los componentes volátiles se retiran bajo vacío. Se agrega hexano y se evapora (x2). El sólido blanco resultante se seca bajo vacío para dar el compuesto del título (39 mg, 0.13 mmol) en rendimiento cuantitativo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.85 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 7.10 (br. s., 3 H), 7.44 (br. s., 1 H), 7.51 -7.60 (m, 3 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 7.58 Hz, 1 H). LCMS (M + H)$^+$ 265.

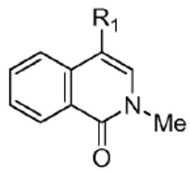
Ejemplo 33: N-metil-N-[3 -(2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)fenil]metanosulfonamida

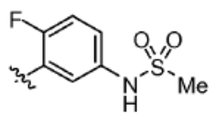
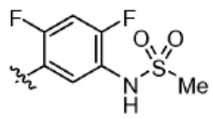
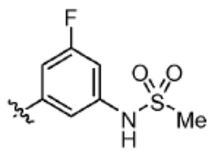
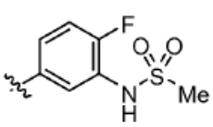


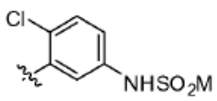
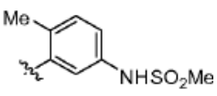
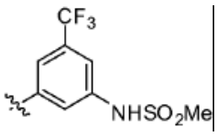
Al compuesto del título del Ejemplo 32 (35 mg, 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (0.3 mL), piridina (0.1 mL) y $NEtiPr_2$ (0.021 mL, 0.12 mmol) se agrega cloruro metanosulfonilo (0.011 mL, 0.14 mmol). Después de 0.5- 1 h, se agrega hielo a la mezcla seguido por agua y acetato de etilo. El tratamiento final de extracción, que se lava con H_2O, $KHSO_4$:H_2O acuoso saturado 1:1, y solución salina, y la purificación sobre gel de sílice eluyendo con 35- 80 % de EA en hexano durante 6 min y continuando con 80 % de EA isocrático da el compuesto del título (22 mg, 0.06 mmol) como un sólido crema en 54 % de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.00 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 7.40 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 7.45 - 7.61 (m, 6 H), 7.71 (td, J = 7.58, 1.26 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J = 8.21, 1.14 Hz, 1 H). LCMS (M + H)$^+$ 343.

Los Ejemplos 34-40 en la Tabla 6 se preparan en una etapa mediante sulfonilación de la anilina de los Ejemplos 23-26 de la Tabla 5 utilizando cloruro metanosulfonilo en una forma similar al Ejemplo 33 (1 etapa del No. del Ejemplo indicado) o en dos etapas de 4-bromo-2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona y el ácido borónico/éster de anilina apropiado en una forma similar al Ejemplo 23 seguido por sulfonilación de la anilina con cloruro metanosulfonilo en una forma similar al Ejemplo 33 (2 etapas).

Tabla 6

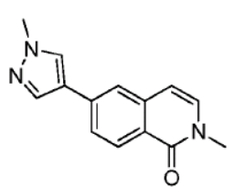


Ej. No.	R^1	Nombre	No. de etapas (de Ej. No.)	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
34		N- [4-fluoro -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	1 etapa (del Ej. 23)	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.04 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.22-7.27 (m, 2 H) 7.30-7.40 (m, 2 H) 7.53-7.59 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66-7.74 (m, 1 H) 8.32 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 9.83 (s, 1 H)	347
35		N- [2,4- difluoro -5- (2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	1 etapa (del Ej. 24)	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.24 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.45 (t, J = 8.21 Hz, 1 H) 7.53-7.60 (m, 2 H) 7.62 (s, 1 H) 7.70 (t, J = 7.58 Hz, 1 H) 8.32 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 9.70 (s, 1 H)	365
36		N- [3-fluoro -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	1 etapa (del Ej. 25)	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.12 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.01-7.13 (m, 3 H) 7.54-7.63 (m, 3 H) 7.70-7.77 (m, 1 H) 8.33 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 10.16 (s, 1 H)	347
37		N- [2-fluoro -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil]	1 etapa (del Ej. 26)	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.28-7.36 (m, 1 H) 7.39-7.48 (m, 2 H) 7.49-7.60 (m, 3 H)	347

		metano sulfonamida		7.67- 7.74 (m, 1 H) 8.34 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 9.75 (s, 1 H)	
38		N- [4-cloro -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin - 4- il) fenil] metano sulfonamida	2 etapas	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 7.07 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.23 (d, J = 2.78 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J = 8.72, 2.65 Hz, 1 H) 7.51- 7.62 (m, 3 H) 7.64-7.70 (m, 1 H) 8.28-8.36 (m, 1 H) 10.04 (s, 1 H)	363, 365
39		N- [4-metil -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin - 4- il) fenil] metano sulfonamida	2 etapas	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.01 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 7.02 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.06 (d, J = 2.53 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J = 8.21, 2.40 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.51-7.56 (m, 1 H) 7.63-7.68 (m, 1 H) 8.32 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 9.71 (s, 1 H)	343
40		N- [3- (2- metil - 1- oxoisoquinolin- 4-il) -5- (trifluorometil) fenil] metano- sulfonamida	2 etapas	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.14 (s, 3 H) 3.58 (s, 3 H) 7.49-7.52 (m, 2 H) 7.54-7.61 (m, 3 H) 7.64 (s, 1 H) 7.70- 7.76 (m, 1 H) 8.35 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 10.29 (s, 1 H)	397

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

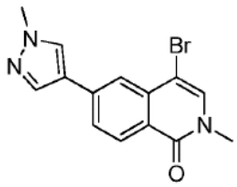
Etapa 1: 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1-ona



Una mezcla de 6-bromo- 2- metilisoquinolin- 1-ona (3.8 g, 16 mmol), 1 -metil -4 - (tetrametil- 1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)- 1 H-pirazol (6.69 g, 32 mmol), CsF (7.29 g, 48 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.4 g, lmmol) en dioxano/H_2O (60 /10 mL) se agita a 90 °C durante 12 h bajo

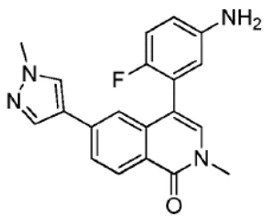
N_2. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 2: 1) para dar el compuesto del título (3.1 g, 81 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.40 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.59-7.56 (dt, Ji = 4 Hz, h = 8 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 4 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 8 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H). LCMS: 240.0 $(M + H)^+$

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



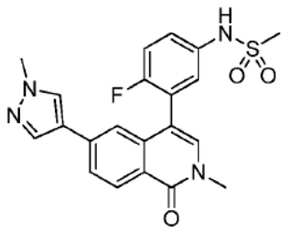
Se agrega bromo (1.8 g, 11.25 mmol) en HOAc (6 mL) al compuesto del título de 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1-ona (3 g, 12.5 mmol) en HOAc (24 mL) a 0 °C. La mezcla se agita a 30 °C durante 15 min, se apaga con H_2O (100 mL), y el sólido amarillo resultante se recolecta mediante filtración para dar el compuesto del título (2.04 g, 56 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 28.8 Hz, 2 H), 7.82(d, J = 15.6 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H). LCMS: 318.0 $(M + H)^+$

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



Se ponen en microondas 4-Bromo- 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1-ona (35 mg, 0.11 mmol), 4-fluoro-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)anilina (29 mg, 0.12 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg, 0.01 mmol) y K_3PO_4 1 M acuoso (0.3 mL) en dioxano (1.2 mL) a 120 °C durante 1.25 h. El tratamiento final es similar a aquel descrito para el Ejemplo 18, etapa 3. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 100 % de EA seguido por 10 % de metanol en EA, da el compuesto del título (25 mg, 0.07 mmol) como un sólido crema em 64 % de rendimiento. LCMS $(M + H)^+$ 349.

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

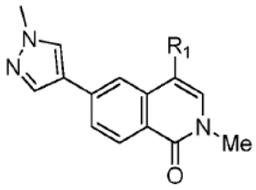


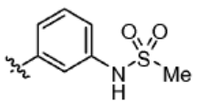
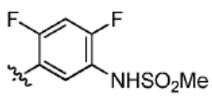
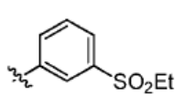
Se trata 4-(5- Amino- 2- fluorofenil)- 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1-ona (25 mg, 0.07 mmol) en piridina (0.1 mL) y H_2Cl_2 anhidro (0.3 mL) con cloruro metanosulfonilo (0.007 mL, 0.09 mmol) en una forma similar al Ejemplo 33. Después de un tratamiento final similar, la cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 50-100 % de EA en hexano durante 4 min y continuando con 100 % isocrático de EA, da el compuesto del título (24 mg, 0.06

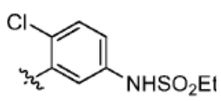
mmol) como un sólido blanco en 78 % de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.06 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.22 - 7.45 (m, 4 H), 7.59 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.34, 1.52 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.29 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 9.82 (s, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 427.

Los Ejemplos 42- 45 en la Tabla 7 se preparan a partir del compuesto del título del Ejemplo 41, etapa 2, en una etapa utilizando el ácido fenil borónico/éster apropiado en una forma similar al Ejemplo 18, etapa 3, (1 etapa) o en dos etapas del ácido borónico/éster de anilina seguido por sulfonilación de la anilina con el cloruro metanosulfonilo o cloruro etanosulfonilo en una forma similar al Ejemplo 41, etapas 3 y 4, (2 etapas).

Tabla 7

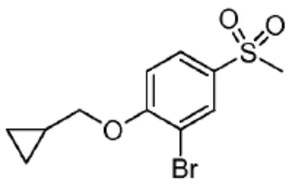


Ej. No.	R^1	Nombre	No. de etapas (de Ej. No.)	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
42		N- [3- [2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) -1- oxoisoquinolin -4- il] fenil] metano sulfonamida	1 etapa	(DMSO-d_6) 3.07 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.23 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.28 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.41-7.54 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.72- 7.80 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.30 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 9.87 (s, 1 H)	409
43		N- [2,4-difluoro - 5- [2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) -1- oxoisoquinolin -4- il] fenil] metano sulfonamida	2 etapas	(DMSO-d_6) 3.10 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.33 (s, 1 H) 7.44-7.63 (m, 3 H) 7.77 (dd, J = 8.59, 1.52 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.28 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 9.71 (s, 1 H)	445
44		4- (3- etilsulfonilfenil) - 2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	1 etapa	(DMSO-d_6) 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 3.40 (q, J = 7.41 Hz, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.75- 8.00 (m, 6 H) 8.16 (s, 1 H) 8.32 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)	409

45		N- [4-cloro -3- [2- metil -6- (1- metilpirazol -4- il) -1- oxoisoquinolin -4- il] fenil] etano sulfonamida	2 etapas	(DMSO-d_6) 1.14-1.28 (m, 3 H) 3.11-3.28 (m, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 7.13 (s, 1 H) 7.26 (d, J = 2.53 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J = 8.72, 2.65 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.61 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 7.72- 7.77 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.28 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 10.08 (s, 1 H)	457, 459

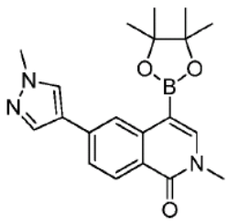
Ejemplo 46: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 -il)isoquinolin- 1 -ona

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



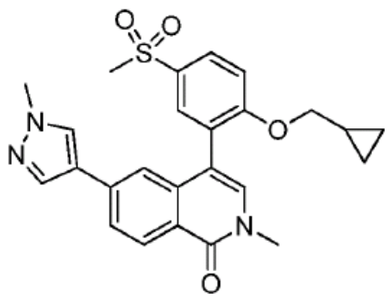
Una mezcla de 2- bromo-4 -metanosulfonilfenol (7.2 g, 29 mmol), (clorometil)ciclopropano (4.3 g, 32 mmol) y K_2CO_3 (8 g, 58 mmol) en acetona (80 mL) se agita a 80 °C durante 5 h. La mezcla se apaga con agua (40 mL). El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación mediante HPLC preparativo da el compuesto del título (2.5 g, 28.6 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J_1 = 2.3 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.99 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 1.23-1.43 (m, 1 H), 0.70 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 0.44 (d, J = 5.4 Hz, 2 H).

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



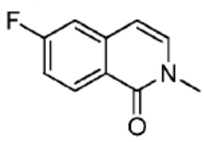
Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 41, etapa 2 (1.4 g, 4.41 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (2.24 g, 8.83 mmol), KOAc (1.08 g, 11.08 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (100 mg, 0.137 mmol) en dioxano (50 mL) se agita a 90 °C durante 12 h bajo N_2. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 3: 1) da el compuesto del título (200 mg, 12 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 16.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 1.40 (s, 12 H)

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



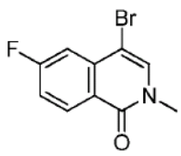
Una mezcla de 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -metanosulfonilbenceno (20.8 mg, 0.068 mmol), 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2-il)isoquinolin- 1-ona (30 mg, 0.08 mmol), $NaHCO_3$ (14.28 mg, 0.17 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 0.014 mmol) en dioxano (2.0 mL) y H_2O (0.5 mL) se pone en microondas bajo N_2 a 100 °C durante 30 min. La purificación mediante HPLC preparativo da el compuesto del título (11 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.98-8.04 (m, 1 H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58-7.62 (m, 1 H), 7.19-7.21 (m, 1 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.83-3.91 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 0.94-1.04 (m, 1 H), 0.30-0.40 (m, 2 H), 0.00-0.12 (m, 2 H). LCMS: 464.1 $(M + H)^+$

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



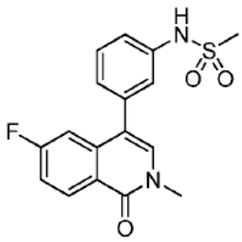
Se agrega hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (211 mg, 5.27 mmol) a 6-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin- 1-ona (716 mg, 4.39 mmol) en DMF anhidro (6 mL) se enfría en un baño de hielo. La mezcla se agita durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente y se agrega yoduro de metilo (0.328 mL, 5.27 mmol) en forma de gotas. Después de 1 h, se juzga que la reacción sea aproximadamente 60 % completa y se agrega yoduro de metilo adicional (0.2 mL, 3.2 mmol). Después de aproximadamente 1 h, se agregan hielo y agua y acetato de etilo a la mezcla. Después del tratamiento de extracción con acetato de etilo, el compuesto del título (836 mg) se obtiene como un sólido crema y se realiza sin purificación.

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



Se agrega en forma de gotas bromo (232 mg, 1.45 mmol, 0.097 mL) en ácido acético (1.0 mL), rápidamente a 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona (283 mg, 1.61 mmol) en ácido acético (7.0 mL) bajo N_2 y se enfría en un baño de hielo. El baño de hielo se retira y la suspensión espesa se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregan hielo y agua y acetato de etilo. El tratamiento de extracción con acetato de etilo, que se lava con NaOH 0.5 N acuoso, H_2O, $KHSO_4$ acuoso saturado y solución salina, da el compuesto del título como un sólido crema (313 mg) que se obtiene sin purificación.

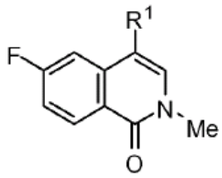
Etapa 3: N-[3 -(6-fluoro- 2- metil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)fenil]metanosulfonamida

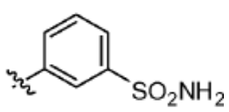
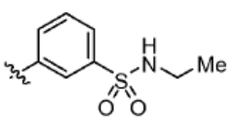


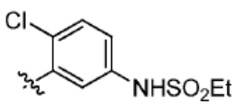
Durante aproximadamente 3 min se burbujea N_2 a través de una mezcla de 4-bromo- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona (41 mg, 0.16 mmol), ácido (3-metanosulfonamidofenil)borónico (38 mg, 0.18 mmol), K_3PO_4 1 M acuoso (0.3 mL) y Pd(dppf)Cl_2 (12 mg,0.016 mmol) en dioxano (1.2 mL) que luego se pone en microondas durante 1 h a 120 °C. El tratamiento final es similar a aquel descrito para el Ejemplo 18, etapa 3. La purificación utilizando la cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 40-80 % de EA en hexano durante 5 min y continuando con 80 % de EA isocrático da el compuesto del título (28 mg, 0.08 mmol) como un sólido crema en un rendimiento combinado de 38 % durante las etapas 1-3. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.06 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 7.15 - 7.22 (m, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 7.41 (td, J = 8.65, 2.65 Hz, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.40 (dd, J = 9.09, 6.06 Hz, 1 H), 9.88 (s, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 347.

Los Ejemplos 48-50 en la Tabla 8 se preparan a partir del compuesto del título del Ejemplo 47, etapa 2, en una etapa utilizando el ácido fenil borónico/éster apropiado en una forma similar al Ejemplo 47, etapa 3 (1 etapa) o en dos etapas del ácido borónico/éster de anilina apropiado en una forma similar al Ejemplo 47, etapa 3 seguido por sulfonilación de la anilina con cloruro metanosulfonilo o cloruro etanosulfonilo en una forma similar al Ejemplo 41 , etapa 4 (2 etapas).

Tabla 8

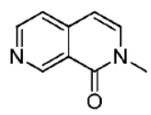


Ej. No.	R^1	Nombre	No. de etapas (de Ej. No.)	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
48		3- (6-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	1	(DMSO-d_6) 3.58 (s, 3 H) 7.11 (dd, J = 10.61, 2.53 Hz, 1 H) 7.41-7.49 (m, 3 H) 7.65-7.76 (m, 3 H) 7.87- 7.93 (m, 2 H) 8.42 (dd, J = 8.84, 6.06 Hz, 1 H)	333
49		N-etil -3- (6-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	1	(DMSO-d_6) 1.00 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 2.81-2.89 (m, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 7.09 (dd, J = 10.36, 2.53 Hz, 1 H) 7.44 (td, J = 8.65, 2.40 Hz, 1 H) 7.65 (t, J = 5.68 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1	361

				H) 7.72-7.79 (m, 2 H) 7.82-7.90 (m, 2 H) 8.42 (dd, J = 9.09, 6.06 Hz, 1 H)	
50		N- [4-cloro -3- (6-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4-il) fenil] etano sulfonamida	2	(DMSO-d_6) 1.22 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 3.16-3.24 (m, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 6.72 (dd, J = 10.23, 2.40 Hz, 1 H) 7.24 (d, J = 2.53 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J = 8.59, 2.78 Hz, 1 H) 7.40 (td, J = 8.72, 2.53 Hz, 1 H) 7.60 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 8.38 (dd, J = 8.84, 5.81 Hz, 1 H) 9.86-10.28 (m, 1 H)	395, 397

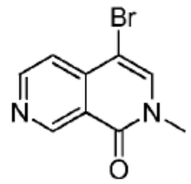
Ejemplo 51: N-[3 -(2- metil- 1 -oxo-2,7-naftiridin-4 - il)fenil]metanosulfonamida

Etapa 1: 2- metil-2,7-naftiridin- 1-ona



Se agrega hidruro de sodio (2.9 g, 72.5 mmol, 60 % en aceite) en porciones a 2 H-2,7-naftiridin- 1-ona (3.5 g, 24.0 mmol) en DMF seco (50 mL) a 0 °C. Después de agitación a 0 °C durante 30 min, Mel (17.0 g, 118.7 mmol) se agrega y la mezcla se agita durante 30 min adicionales. Se agregan NH_4Cl acuoso saturado (250 mL) y acetato de etilo (100 mL). El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH = 100: 1 a 10: 1) da el compuesto del título (0.5 g, 13.1 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.54 (1 H, s), 8.64-8.62 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 7.27-7.26 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 7.22- 7.20 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 6.37-6.35 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 3.54 (3 H, s).

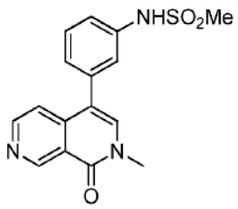
Etapa 2: 4-bromo- 2- metil-2,7-naftiridin- 1-ona



Se agrega en forma de gotas bromo (1.1 g, 6.87 mmol) en ácido acético (10 mL) a 2- metil-2,7-naftiridin- 1-ona (1.1 g, 6.87 mmol) en ácido acético (60 mL) a 10-15 °C. Después de agitación a 15 °C durante 1 h, la mezcla se concentra bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (DCM: MeOH = 50: 1 a 10: 1) da el compuesto del título (0.45 g, 27.4 %) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.61 (1 H, s), 8.86-8.85 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 7.62- 7.60 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 7.56 (1 H, s), 3.63 (3 H, s).

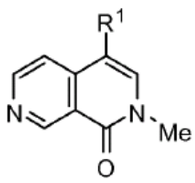
Etapa 3: N- [3 -(2 -metil- 1 -oxo-2,7-naftiridin-4 - il)fenil]metanosulfonamida

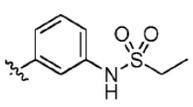
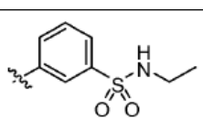


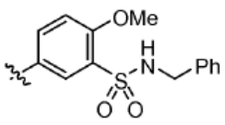
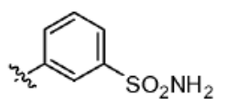
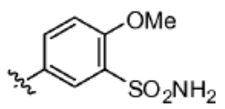
Una mezcla de 4-bromo- 2- metil-2,7-naftiridin- 1-ona (50 mg, 0.21 mmol), ácido [3 -(metanosulfonamido)fenil]borónico (68 mg, 0.31 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (15.3 mg, 0.021 mmol) y K_3PO_4 acuoso (1 M, 0.3 mL, 0.3 mmol) en dioxano (3 mL) se pone en microondas a 90 °C durante 40 min. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 100: 1 a 1: 1) seguido por HPLC preparativo da el compuesto del título (48.1 mg, 69.8 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol -d4) δ 9.56 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H). LCMS: 330.0 $(M + H)^+$

Los Ejemplos 52- 56 en la Tabla 9 se preparan a partir del compuesto del título del Ejemplo 51, etapa 2, en una etapa utilizando el ácido fenil borónico/éster apropiado en una forma similar al Ejemplo 51, etapa 3.

Tabla 9

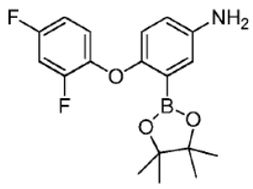


Ej. No.	R^1	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
52		N- [3- (2- metil -1- oxo- 2,7- naftiridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.29-7.26 (m, 3 H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.21 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)	344
53		N-etil -3- (2- metil -1- oxo- 2,7- naftiridin -4- il) benceno sulfonamida	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.92	344

			(s, 1 H), 7.67- 7.62 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.13-3.12 (m, 2 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)	
54		N-bencil -2- metoxi -5- (2- metil -1- oxo- 2,7- naftiridin -4- il) benceno sulfonamida	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.54 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.27-7.26 (s, 6 H), 7.19 (d, J = 3.2 Hz, 1 H) 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.20 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H)	436
55		3- (2-metil -1- oxo -2,7- naftiridin -4- il) benceno sulfonamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.89-7.88 (m, 3 H), 7.73-7.69 (m, 2 H), 7.39-7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H)	316
56		2-metoxi -5- (2-metil -1- oxo -2,7- naftiridin -4- il) benceno sulfonamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.65-7.63 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H)	346

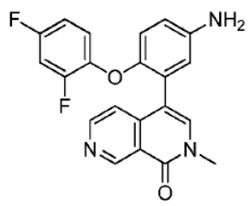
Ejemplo 57: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(2- metil- 1-oxo-2,7-naftiridin-4 - il)fenil] etanosulfonamida

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



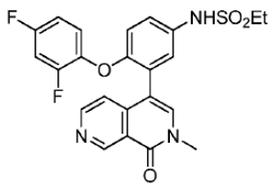
Una mezcla de 3-bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)anilina (300 mg, 1 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (518 mg, 2 mmol), KOAc (300 mg, 3 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (73.2 mg, 0.1 mmol) en dioxano (6 mL) se pone en microondas a 100 °C durante 2 h. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 10: 1 a 5:1) da el compuesto del título (200 mg, 56 %). LCMS: 348.0 $(M + H)^+$

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



Durante 5 min, se burbujea N_2 a través de una mezcla de 4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)anilina (64.8 mg, 0.187 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 51, etapa 2 (30.0 mg, 0.124 mmol), K_2CO_3 (51.6 mg, 0.374 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (18.3 mg, 0.025 mmol) en dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) que luego se somete a microondas a 100 °C durante 1 h. La purificación mediante TLC preparativo (DCM:MeOH = 20: 1, Rf = 0.5) da el compuesto del título (25.0 mg, 53 %) como goma amarilla. LCMS: 380.0 $(M + H)^+$

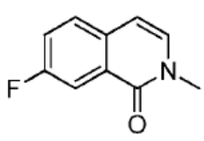
Etapa 3: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(2 -metil- 1 -oxo-2,7-naftiridin-4 - il)fenil] etanosulfonamida



Se agrega cloruro etanosulfonilo (25.4 mg, 0.198 mmol) a 4-[5- amino- 2- (2, 4-difluorofenoxi)fenil]- 2- metil-2,7-naftiridin- 1-ona (25.0 mg, 0.066 mmol) y TEA (20.0 mg, 0.198 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h y luego se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (8.5 mg, 27.4 %) como goma amarilla. ^1H RMN (Metanol- d4, 400 MHz) δ 9.54 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 2 H), 7.09 - 6.99 (m, 2 H), 6.96 - 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.91 - 6.85 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 472.1 $(M + H)^+$

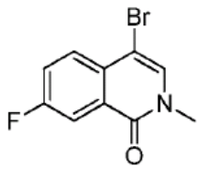
Ejemplo 58: N-[3 -(7-fluoro- 2- metil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)fenil]metanosulfonamida

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



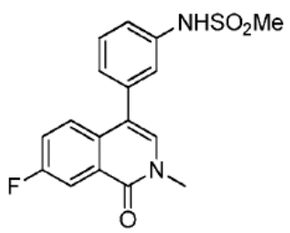
Bajo N_2, se agrega hidruro de sodio (710 mg, 29.4 mmol) a 7-fluoro-2 H-isoquinolin- 1-ona (4 g, 24.55 mmol) en DMF seco (40 mL) a 0 °C. Después de agitación a 0 °C durante 20 min, se agrega CH_3I (5.2 g, 36.7 mmol). La mezcla se agita a 26 °C durante 2 h. Se agrega NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y después del tratamiento de extracción con acetato de etilo, la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 10: 1) da el compuesto del título (2.2 g, 50 %) como un sólido casi blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.06 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1 H), 7.38-7.36 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H). LCMS: 178.1 $[M+H]^+$

Etapa 2: 4-bromo-7 -fluoro-2 H-isoquinolin- 1-ona



Se agrega lentamente bromo (3.8 g, 24 mmol) en ácido acético (6 mL) a una mezcla de 7-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona (4 g, 22.4 mmol) en ácido acético (8 mL) a 0 °C. Después de agitación a 26 °C durante 2 h, la mezcla se vierte en agua (100 mL) y el sólido se recolecta mediante filtración. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 20: 1) da el compuesto del título (1.4 g, 44 %) como un sólido casi blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 4.8 Hz, 1 H), 7.49-7.45 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 3.62 (3 H, s). LCMS: 255.9 $[M+H]^+$

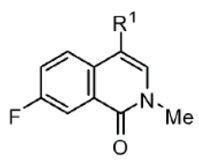
Etapa 3: N-[3 -(7-fluoro- 2- metil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)fenil]metanosulfonamida

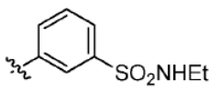
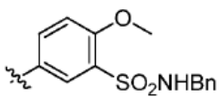
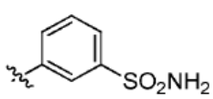
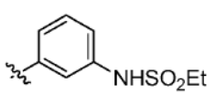
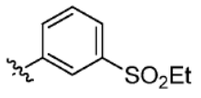


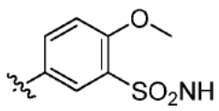
Se trata 4-Bromo-7 -fluoro-2 H-isoquinolin- 1-ona con ácido [3 -(metanosulfonamido)fenil]borónico en una forma similar al Ejemplo 51, etapa 3. El aislamiento y la purificación también en una forma similar da el compuesto del título (18 mg, 26.5 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 4.0 Hz 1 H), 7.50-7.45 (m, 1 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 7.31-7.27 (m, 2 H), 7.26-7.21 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.72 (brs, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H). LCMS: 347.0 $(M + H)^+$.

Los Ejemplos 59-64 en la Tabla 10 se preparan a partir del compuesto del título del Ejemplo 58, etapa 2 utilizando el ácido fenil borónico/éster apropiado en una forma similar al Ejemplo 18, etapa 3.

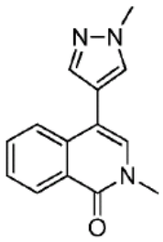
Tabla 10



Ej. No.	R^1	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
59		N-etil -3- (7-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno-sulfonamida	($CDCl_3$) 8.17 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.93- 7.92 (m, 2 H), 7.64-7.63 (s, 2 H), 7.46-7.45 (m, 1 H), 7.36- 7.35 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.58 (brs, 1 H), 3.14-3.07 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)	361
60		N-bencil -5- (7-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -2- metoxi-benceno-sulfonamida	($CDCl_3$) 8.20 (dd, J_1 = 9.3 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1 H), 7.47-7.44 (m, 1 H), 7.41- 7.36 (m, ^{1}H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 5.34 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H)	453
61		3- (7-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno-sulfonamida	($CDCl_3$) 7.13 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.03- 7.01 (m, 2 H), 6.84-6.82 (m, 2 H), 6.76-6.74 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.67-6.66 (m, 1 H), 6.58-6.56 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H)	333
62		N- [3- (7-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] etano sulfonamida	($CDCl_3$) 8.17 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.28-7.27 (m, 3 H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.43 (t, J+32 7.2 Hz, 3 H)	361
63		4- (3-etilsulfonil-fenil) -7- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona	($CDCl_3$) 1.15 (t, J = 7.45 Hz, 3 H) 3.38 (q, J = 7.41 Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 7.52-7.57 (m, 1 H) 7.61-7.67 (m, 2 H) 7.78-7.87 (m, 2 H) 7.91- 8.03 (m, 3 H)	346

64		5- (7-fluoro -2- metil - 1- oxoisoquinolin -4- il) -2- metoxibenceno- sulfonamida	(DMSO-d_6) 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.65- 7.61 (m, 2 H), 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H)	363

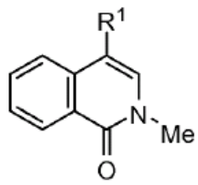
Ejemplo 65: 2- metil-4 -(1-metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1-ona



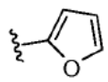
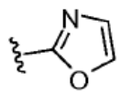
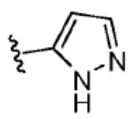
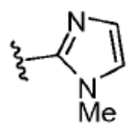
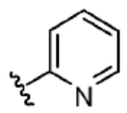
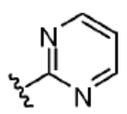
Durante 3 min, se burbujea N- a través de una mezcla de 4-bromo- 2- metilisoquinolin- 1(2 H)-ona (54 mg, 0.23 mmol), ácido (1-metilpirazol-4 - il)borónico (31 mg, 0.25 mmol), Na_2CO_3 2M acuoso (0.375 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg, 0.01 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) que luego se somete a microondas a 120 °C durante 1 h. El tratamiento final en una forma similar al Ejemplo 18, etapa 3, y dos cromatografías de gel de sílice sucesivas, eluyendo con 15- 80 % de EA en hexano durante 6 min y continuando con 80 % de EA isocrático seguido por una segunda cromatografía 15- 100 % de EA en hexano durante 6 min y continuando 100 % de EA isocrático da el compuesto del título (28 mg, 0.12 mmol) como un sólido crema en 51 % de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.54 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 7.50 (s, 1 H) 7.55 (ddd, J = 8.02, 5.87, 2.27 Hz, 1 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.31 (d, J = 7.83 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 240.

Los Ejemplos 66-71 en la Tabla 11 se preparan a partir de 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona en una forma similar al Ejemplo 65 utilizando los ácidos borónicos/ésteres comercialmente disponibles o de compuestos de estaño comercialmente disponibles utilizando condiciones de acoplamiento del tipo Stille estándar.

Tabla 11

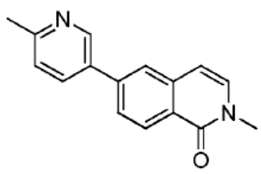


Ej. No.	R^1	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)

66		4- (furan -2- il) -2- metilisoquinolin -1- ona	(CLOROFORMO-d) 3.61-3.70 (m, 3 H) 6.50-6.57 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.50-7.58 (m, 2 H) 7.69 (ddd, J = 8.30, 7.03, 1.46 Hz, 1 H) 7.93 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 8.51 (dd, J = 8.01, 0.98 Hz, 1 H)	226
67		2-metil -4- (1,3-oxazol -2- il) isoquinolin -1- ona	(CLOROFORMO-d) 3.72 (s, 3 H) 7.30 (s, 1 H) 7.56-7.61 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.79 (ddd, J = 8.40, 7.03, 1.37 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.52 (dd, J = 8.01, 0.98 Hz, 1 H) 8.93 (d, J = 8.40 Hz, 1 H)	227
68		2-metil -4- (1H-pirazol -5- il) isoquinolin -1- ona	(CLOROFORMO-d) 3.61-3.71 (m, 3 H) 6.66 (br. s., 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.57 (t, J = 7.42 Hz, 1 H) 7.68 (t, J = 7.52 Hz, 1 H) 7.76 (d, J = 8.01 Hz, 1 H) 7.83 (br. s., 1 H) 8.52 (d, J+327.81 Hz, 1 H)	226
69		2-metil -4- (1-metilimidazol -2- il) isoquinolin -1- ona	(METANOL-d4) 3.55 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 7.10 (br. s., 1 H) 7.17 (br. s., 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.54-7.62 (m, 2 H) 7.71 (t, J = 7.61 Hz, 1 H) 8.41 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 240	
70		2-metil -4- piridin -2- ilisoquinolin -1- ona	(METANOL-d4) 3.69 (s, 3 H) 7.48 (d, J = 5.86 Hz, 1 H) 7.58 (br. s., 2 H) 7.65 (d, J = 7.81 Hz, 1 H) 7.71 (t, J = 7.22 Hz, 1 H) 7.76-7.80 (m, 1 H) 7.98 (t, J = 7.03 Hz, 1 H) 8.42 (d, J = 7.81 Hz, 1 H) 8.68 (d, J = 3.32 Hz, 1 H)	237
71		2-metil -4- pirimidin -2- ilisoquinolin -1- ona	(METANOL-d4) 3.73 (s, 3 H) 7.41 (t, J = 4.88 Hz, 1 H) 7.59 (t, J+327.71 Hz, 1 H) 7.76 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.42 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 8.82 (d, J = 8.40 Hz, 1 H) 8.90 (d, J = 4.88 Hz, 2 H)	238

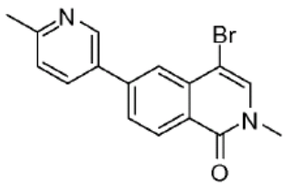
Ejemplo 72: N-[3 -[2- metil- 6-(6-metilpiridin-3 -il)- 1-oxoisoquinolin-4 -il]-fenil]etanosulfonamida

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



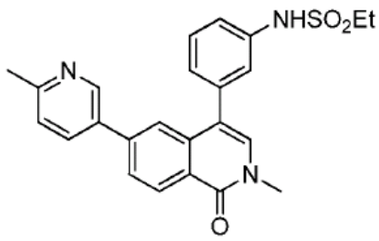
Una mezcla de 6-bromo- 2- metilisoquinolin- 1-ona (160 mg, 0.67 mmol), ácido (6-metilpiridin-3 -il)borónico (166 mg, 0.32 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (60 mg, 0.08 mmol) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0.6 mL) en dioxano (6.5 mL) se pone en microondas a 110 °C durante 1.5 h. La purificación utilizando la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 3: 1 a 2:3) da el compuesto del título (160 mg, 95.2 %) como un sólido amarillo. LCMS: 251.2 $(M + H)^+$

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



Se agrega en forma de gotas bromo (97 mg, 0.61 mmol) en ácido acético (0.61 mL) a 2-metil- 6-(6-metilpiridin-3 -il)isoquinolin- 1-ona (160 mg, 0.64 mmol) en ácido acético (6 mL) a 0 °C. Después de agitación a temperatura ambiente durante 17 min, se agrega agua (22 mL) y el pH se ajusta a 7-8 con NaOH 1M. El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 2: 1 a 3:2) da el compuesto del título (135 mg, 64.3 %) como un sólido amarillo. LCMS: 329.0 $(M + H)^+$

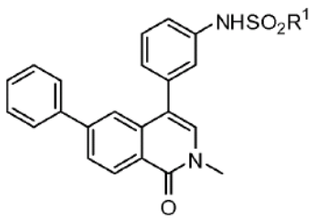
Etapa 3: N-[3 -[2- metil- 6-(6-metilpiridin-3 -il)- 1 -oxoisoquinolin-4 -il]fenil] etanosulfonamida



Una mezcla de 4-bromo- 2- metil- 6-(6-metilpiridin-3 -il)isoquinolin- 1-ona (135 mg, 0.41 mmol), ácido [3 -(etilsulfonilamino)fenil]borónico (141 mg, 0.62 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0.05 mmol) y K_3PO_4 1M acuoso (1.03 mL) en dioxano (6 mL) se pone en microondas a 100 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 3: 1 a 1:2) seguido por HPLC preparativo da el compuesto del título (25 mg, 14.1 %) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 434.1 $(M + H)^+$.

Los Ejemplos 73-74 en la Tabla 12 se preparan a partir de 6-bromo- 2- metilisoquinolin- 1-ona y ácido fenilborónico en tres etapas en una forma similar al Ejemplo 72, etapas 1-3. Para el Ejemplo 74, se sustituye ácido [3 -(metanosulfonamido)fenil]borónico por ácido [3 -(etilsulfonilamino)fenil]borónico en la etapa 3.

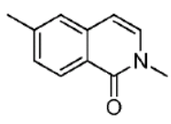
Tabla 12



Ej. No.	R^1	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
73	Etil	N- [3- (2-metil -1- oxo - 6- fenil-isoquinolin -4- il) fenil] etano- sulfonamida	(DMSO-d_6) 9.94 (brs, 1 H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.50-7.45 (m, 3 H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).	419
74	Metil	N- [3- (2-metil -1- oxo - 6- fenil-isoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	(CLOROFORMO-d) 8.60 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.60-7.58 (m, 2 H), 7.49-7.36 (m, 5 H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H)	405

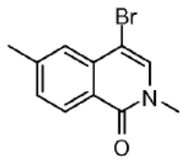
Ejemplo 75: N-[3 -(2,6-dimetil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)fenil]etanosulfonamida

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



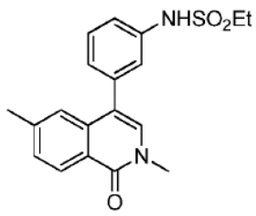
Una mezcla de 6-bromo- 2- metilisoquinolin- 1-ona (200.0 mg, 0.84 mmol), ácido metilborónico (251.0 mg, 4.2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (93.0 mg, 0.08 mmol), K_2CO_3 (232.0 mg, 1.68 mmol) y H_2O (2 gotas) en dioxano (10.0 mL) se pone en microondas a 120 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 5: 1) da el compuesto del título (120.0 mg, 82.8 %) como un sólido amarillo claro. LCMS: 174.3 $(M + H)^+$.

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



Se trata 2,6-Dimetilisoquinolin- 1-ona (120.0 mg, 0.60 mmol) en ácido acético (4 mL) con Br_2 (96 mg, 0.6 mmol) en ácido acético (0.6 mL) a 0 °C en una forma similar al Ejemplo 72, etapa 2. El aislamiento, también en una forma similar, da el compuesto del título (145.0 mg, 82.9 %) como un sólido amarillo-blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H). LCMS: 252.1 $(M + H)^+$

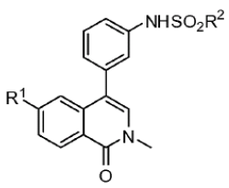
Etapa 3: N-[3 -(2,6-dimetil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)fenil]etanosulfonamida



Se hacen reaccionar 4-Bromo-2,6-dimetilisoquinolin- 1-ona (75.0 mg, 0.30 mmol), ácido [3 -(etilsulfonilamino)fenil]borónico (82.0 mg, 0.36 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0.03 mmol) y K_3PO_4 1M acuoso (0.75 mL) en dioxano (4 mL) en una forma similar al Ejemplo 72, etapa 3. El aislamiento, también en una forma similar, da el compuesto del título (60.0 mg, 48.1 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29-7.27 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 357.0 $(M + H)^+$

Los Ejemplos 76-78 en la Tabla 13 se preparan en tres etapas en una forma similar al Ejemplo 75 etapas 1-3. Para los Ejemplos 76 y 77, se sustituye ácido etilborónico por ácido metilborónico en el etapa 1. Para los Ejemplos 77 y 78, ácido [3 -(metanosulfonamido)fenil]borónico se sustituye por ácido [3 -(etilsulfonilamino)fenil]borónico en la etapa 3.

Tabla 13

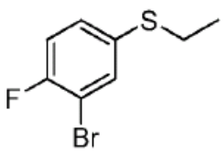


Ej. No.	R^1	R2	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
76	Etil	Etil	N- [3- (6-etil -2- metil -1- oxoisoquinolin - 4- il) fenil] etano sulfonamida	($CDCl_3$) 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.29-7.25 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.67 (q, J =	371

				7.6 Hz, 2 H), 1.39 (t,J = 7.6 Hz, 3 H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)	
77	Etil	Metil	N- [3- (6-etil -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	($CDCl_3$) 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32-7.26 (m, 5 H), 7.04 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)	357
78	Metil	Metil	N- [3- (2,6-dimetil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	($DMSO-d_6$) 9.88 (brs, 1 H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49-7.45 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.28-7.24 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)	343

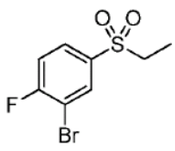
Ejemplo 79: 4-(5- etilsulfonil- 2- metoxifenil)- 2- metil- 6-(1 -metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1 -ona

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



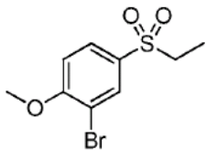
A una mezcla de 3-bromo-4 -fluorobencenotiol (2.07 g, 10 mmol) y K_2CO_3 (4.14 g, 30 mmol) en acetona (20 mL) se agrega EtI (3.12 g, 20 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtró, y los componentes volátiles se retiran bajo vacío para dar el compuesto del título (2.34 g) como aceite amarillo claro que se obtiene sin purificación. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.54 (dd, J 1 = 6.4 Hz, J 2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.26-7.25 (m, 1 H), 7.05 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 2.91 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

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



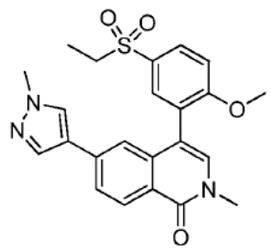
A 2- bromo-4 -etilsulfanil- 1-fluorobenceno (2.2 g, 9.36 mmol) en DCM (20 mL) se agrega m-CPBA (6.47 g, 37.4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se agrega $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (100 mL), y el tratamiento de extracción con CH_2Cl_2 da el compuesto del título (1.5 g, 50 %) como un sólido amarillo que se obtiene sin purificación. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.15 (dd, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.88-7.85 (m, 1 H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

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



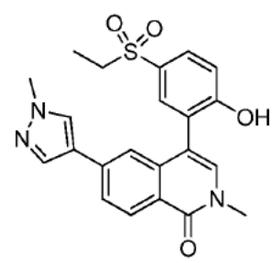
Una mezcla de 2- bromo-4 -etilsulfonil- 1-fluorobenceno (0.6 g, 2.25 mmol) y metóxido de sodio (1.2 g, 22.2 mmol) en THF (20 mL) se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se agrega agua (30 mL) y el tratamiento de extracción con acetato de etilo seguido por cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 10: 1 a 1: 1) da el compuesto del título (0.5 g, 79.4 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.87-7.84 (dd, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.11 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).

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



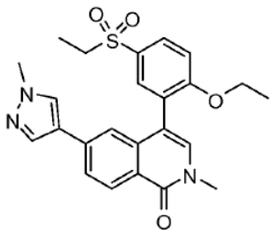
Durante 5 min se burbujea N_2 en una mezcla de 2- bromo-4 -etilsulfonil- 1-metoxibenceno (300 mg, 1.07 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 46, etapa 2 (300 mg, 0.82 mmol), K_3PO_4 (435.6 mg, 2.05 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (120.2 mg, 0.16 mmol) en dioxano (8 mL) y agua (0.8 mL) que luego se somete a microondas a 110 °C durante 30 min. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 a 20: 1) da el compuesto del título (200 mg, 55.7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.63-7.61 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.18 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 438.1 $(M + H)^+$

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



A -78 °C, se agrega una solución 4 M de BBr_3 (2.3 mL, 9.2 mmol) en CH_2Cl_2 al compuesto del título del Ejemplo 79 (200.0 mg, 0.458 mmol) en CH_2Cl_2 seco (8 mL). La mezcla se pone en reflujo durante 18 h. El tratamiento de extracción con CH_2CI_2 y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH = 100: 1 a 20: 1) da el compuesto del título (70 mg, 36.1 %) como un sólido marrón. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.87 (dd, J_1 = 8.8 Hz, h = 2.4 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.25 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 424.0 $(M + H)^+$

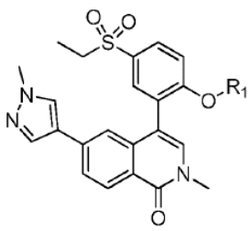
Ejemplo 81: 4-(2- etoxi- 5- etilsulfonilfenil)- 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1 - ona

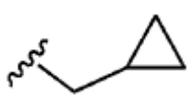


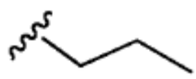
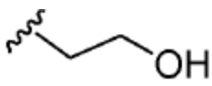
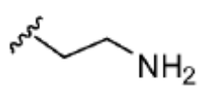
Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 80 (25.0 mg, 0.059 mmol), yoduro de etilo (27.7 mg, 0.177 mmol), y K_2CO_3 (24.5 mg, 0.177 mmol) en acetona (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después de tratamiento final de extracción de CH_2Cl_2, la purificación mediante TLC preparativo (PE: EA = 2: 1) da el compuesto del título (15.8 mg, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.61 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.3 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 452.1 $(M + H)^+$

Los Ejemplos 82- 84 en la Tabla 14, el compuesto del título del Ejemplo 80 es O-alquilatado con el haluro alquilo apropiado en una forma similar al Ejemplo 81. El Ejemplo 85 en la Tabla 14 se prepara en dos etapas mediante O-alquilación con tert-butil N-(2-bromoetil)carbamato en una forma similar al Ejemplo 81 seguido por desprotección del grupo Boc en una forma similar al Ejemplo 32.

Tabla 14

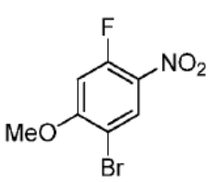


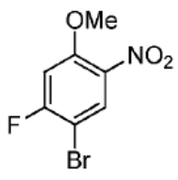
Ej. No.	R^1	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
82		4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] - 2- metil -6- (1- metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	($CDCl_3$) 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91-3.86 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 0.99-0.96 (m, 1 H), 0.38-0.35 (m, 2 H), 0.10-0.02 (m, 2 H).	478

83		4- (5-etilsulfonil -2-propoxifenil) -2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	($CDCl_3$) 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91-3.86 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 0.99-0.96 (m, 1 H), 0.38-0.35 (m, 2 H), 0.10-0.02 (m, 2 H).	466
84		4- [5-etilsulfonil -2-(2-hidroxietoxi) fenil] -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	($CDCl_3$) 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91-3.86 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 0.99-0.96 (m, 1 H), 0.38-0.35 (m, 2 H), 0.10-0.02 (m, 2 H).	468
85		4- [2- (2-aminoetoxi)-etilsulfonilfenil] -2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	(METANOL-d4) 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.76 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.46- 4.32 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.27 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.25-3.17 (m, 1 H), 3.04-2.96 (m, 1 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)	468

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

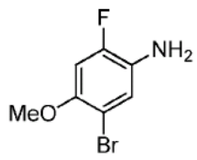
Etapa 1: 1-bromo-4 -fluoro- 2- metoxi- 5- nitrobenceno y 1-bromo- 2- fluoro-4 -metoxi- 5- nitrobenceno





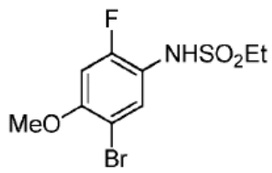
A 0 °C, se agrega en forma de gotas metóxido de sodio (344 mg, 6.3 mmol) en MeOH seco (7 mL) a 1-bromo-2, 4-difluoro- 5- nitrobenceno (1 g, 4.2 mmol) en MeOH seco (18 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 h y luego se pone en reflujo durante 8 h. Después del tratamiento final de extracción, la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1:0 a 10: 1) da una mezcla de los dos compuestos del título (765 mg, 72.9 %) en una relación de aproximadamente 2: 1 como un sólido amarillo. LCMS: 249.9 $(M + H)^+$

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



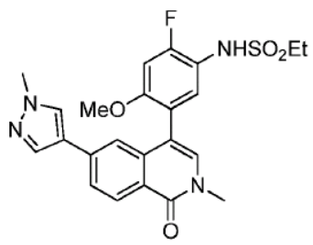
Se agrega polvo de zinc (0.95 g, 14.5 mmol) a la mezcla de los dos compuestos del título de la etapa 1 (725 mg, 2.9 mmol) en NH_4Cl acuoso saturado 2:1 (10 mL) a 0 °C. Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 min, el tratamiento final de extracción con acetato de etilo y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1:0 a 10: 1) da el compuesto del título (260 mg, 41 %) como un sólido amarillo libre del regioisómero correspondiente. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H). LCMS: 219.9 $(M + H)^+$

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



A 0 °C, se agrega en forma de gotas cloruro etanosulfonilo (1.4 g, 10.9 mmol) a una solución de 5- bromo- 2- fluoro-4 -metoxianilina (3.5 g, 24.0 mmol) en piridina (1.3 g, 16.4 mmol) y CH_2Cl_2 seco (20 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 10 h, El tratamiento final de extracción con CH_2Cl_2 y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 10:0 a 3: 1) da el compuesto del título (2.5 g, 73.5 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.10 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 334.0 (M+Na) +

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

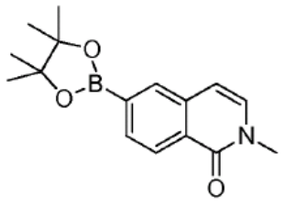


Una mezcla de N-(5- bromo- 2- fluoro-4 -metoxifenil)etanosulfonamida (63 mg, 0.20 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 46, etapa 2 (75 mg, 0.21 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 0.03 mmol) y K_3PO_4 acuoso (1 M, 0.5 mL, 0.5 mmol) en dioxano (3 mL) se pone en microondas a 100 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1: 1 a 1:4) seguido por HPLC preparativo da el compuesto del título (25 mg, 26.3

%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.85 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 471.1 $(M + H)^+$

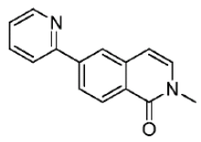
Ejemplo 87: N-[3 -(2- metil- 1-oxo- 6-piridin- 2- ilisoquinolin-4 - il)fenil] etanosulfonamida

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



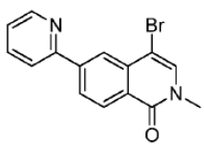
Durante 5 min se burbujea N_2 a través de una mezcla de 6-bromo- 2- metilisoquinolin- 1-ona (0.5 g, 2.1 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-l, 3,2-dioxaborolano (0.8 g, 3.1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (153.6 mg, 0.21 mmol) y KOAc (0.51 g, 5.2 mmol) en dioxano (5 mL) que luego se somete a microondas a 110 °C durante 40 min. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 20: 1 a 5: 1) da el compuesto del título (0.45 g, 75.0 %) como goma amarilla.

Etapa 2: 2- metil- 6-piridin- 2- ilisoquinolin- 1-ona



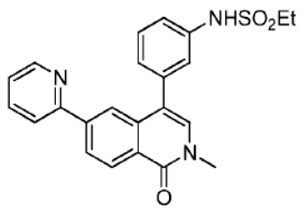
Una mezcla de 2- metil- 6-(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (420 mg, 1.47 mmol), 2- bromopiridina (698 mg, 4.42 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (107 mg, 0.15 mmol) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (3.5 mL) en DMSO (25 mL) se pone en microondas a 150 °C durante 45 min. Después del tratamiento de extracción con acetato de etilo, la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 3: 1 a 3:2) da el compuesto del título (160 mg, 46.0 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 7.85- 7.82 (m, 2 H), 7.34- 7.30 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.6 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H). LCMS: 237.2 $(M + H)^+$

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



A 0 °C, se agrega en forma de gotas bromo (78 mg, 0.49 mmol) en ácido acético (0.3 mL) a 2- metil- 6-piridin- 2- ilisoquinolin- 1-ona (115 mg, 0.49 mmol) en ácido acético (20 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min. El tratamiento de extracción con CH_2Cl_2 y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 5: 1 ~ 1: 1) da el compuesto del título (73.0 mg, 47.7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.79 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.85 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.36-7.34 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H). LCMS: 314.9 $(M + H)^+$

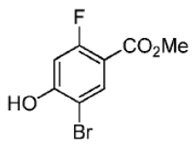
Etapa 4: N-[3 -(2- metil- 1-oxo- 6-piridin- 2- ilisoquinolin-4 - il)fenil]etanosulfonamida



Durante 5 min, se burbujea N_2 a través de una mezcla de 4-bromo- 2- metil- 6-piridin- 2-ilisoquinolin- 1-ona (48.1 mg, 0.153 mmol), ácido [3 -(etilsulfonilamino)fenil]borónico (35.0 mg, 0.153 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (22.3 mg, 0.03 mmol) y K_3PO_4 1M acuoso (0.38 mL, 0.38 mmol, 1 M) en dioxano (5 mL) que luego se somete a microondas a 80 °C durante 20 min. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 3: 1 a 1:2) seguido por HPLC preparativo da el compuesto del título (2.5 mg, 3.9 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (Metanol- d4, 400 MHz) δ 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.15- 8.22 (m, 1 H), 8.10 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 2 H), 7.65- 7.62 (m, 1 H), 7.50-7.45 (m, 3 H), 7.38-7.30 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 420.1 $(M + H)^+$

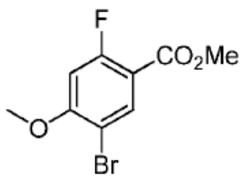
Ejemplo 88: 4-[4-fluoro- 2- metoxi- 5- (metilsulfonilmetil)fenil]- 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 -il)isoquinolin- 1 -ona

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



A 0-10 °C, se agrega en forma de gotas Br_2 (24 g, 150 mmol) en ácido acético (100 mL) a una solución de metil 2- fluoro-4 -hidroxibenzoato (25.5 g, 150 mmol) en ácido acético (600 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (100 % de DCM) da el compuesto del título (32.0 g, 86.5 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (Metanol- d4, 400 MHz) δ 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H). LCMS: 249.1 $(M + H)^+$

Etapa 2: 5- metil 5- bromo- 2- fluoro-4 -metoxibenzoato

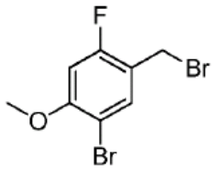


Se agrega en forma de gotas yoduro de metilo (10.6 g, 74.9 mmol) a 4-[4-fluoro- 2- metoxi-5- (metilsulfonilmetil)fenil] - 2- metil- 6-(1 -metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1 -ona (6.0 g, 24.1 mmol) y K_2CO_3 (9.98 g, 72.3 mmol) en MeCN (120 mL). La mezcla se calienta a 80 °C durante la noche. El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 60: 1 a 40: 1) da el compuesto del título (5.1 g, 80.4 %) como un sólido blanco que se obtiene sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H). LCMS: 263.0 $(M + H)^+$

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

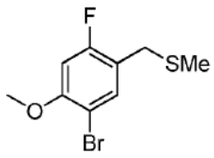
Se agrega en forma de gotas DIBAL-H (45.6 mL, 1M en tolueno) a una solución de 5- metil 5- bromo- 2- fluoro-4 -metoxibenzoato (5.0 g, 19.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (300 mL) a -78 °C. La mezcla se agita a -78 °C durante 3 h y luego se apaga con MeOH y agua. La mezcla se filtró y la torta de filtro se enjuaga con CH_2Cl_2. El filtrado se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra para dar el compuesto del título (4.18 g, 94.4 %) como un sólido blanco que se obtiene sin purificación. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 5.25 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H).

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



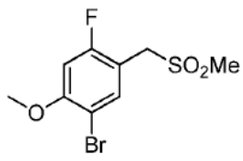
Se agrega en forma de gotas PBr_3 (4.7 g, 17.4 mmol) a una solución de (5- bromo- 2- fluoro-4 -metoxifenil)metanol (4.1 g, 17.4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (40 mL) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h y se vierte en agua helada. El pH se ajusta a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. El tratamiento de extracción con CH_2Cl_2 da el compuesto del título (4.9 g, 94.8 %) como un sólido blanco que se obtiene sin purificación. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H).

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



Se agrega tiometóxido (1.19 g, 17.0 mmol) a una solución de 1-bromo- 5- (bromometil)-4 -fluoro- 2- metoxibenceno (4.9 g, 16.4 mmol) en DMF anhidro (25 mL) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h, y luego se vierte en agua (40 mL). El tratamiento de extracción con acetato de etilo da el compuesto del título (4.3 g, 99.0 %) como aceite incoloro que se obtiene sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 2.04 (s, 3 H).

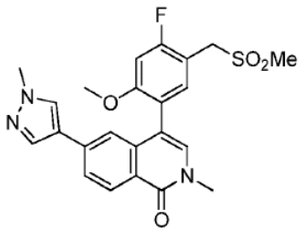
Etapa 6: 1-bromo-4 -fluoro- 2- metoxi- 5- (metilsulfonilmetil)benceno



Se agrega en forma de gotas oxono (20.9 g, 34.1 mmol) en H_2O (100 mL) a una solución de 1-bromo-4 -fluoro- 2- metoxi- 5- (metilsulfanilmetil)benceno (4.3 g, 16.2 mmol) en MeOH

(100 mL) a 0 °C. La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante 3 h y luego se vierte en agua. El tratamiento de extracción con acetato de etilo, que se lava con Na_2SO_3 (40 mL) y solución salina, da un sólido que se tritura con 1: 10/EA:MTBE para dar el compuesto del título (4.40 g, 93.0 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H). LCMS: 318.9 $(M+Na)^+$

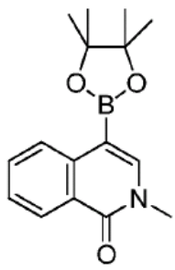
Etapa 7: 4-[4-fluoro- 2- metoxi- 5- (metilsulfonilmetil)fenil]- 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 -il)isoquinolin- 1 -ona



Se ponen en microondas 1-Bromo-4 -fluoro- 2- metoxi- 5- (metilsulfonilmetil)benceno (34.0 mg, 0.114 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 46, etapa 2 (50.0 mg, 0.137 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (20.0 mg, 0.027 mmol) y K_3PO_4 acuoso 1 M (0.47 mL, 0.47 mmol) en dioxano (3.0 mL) a 100 °C durante 40 min. El HPLC preparativo da el compuesto del título (10.0 mg, 18 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.85 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H). LCMS: 456.1 $(M + H)^+$.

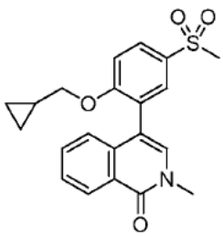
Ejemplo 89: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona

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



Una suspensión de 4-bromo- 2- metilisoquinolin- 1-ona (100 mg, 0.42 mmol), bis(pinacolato)diboro (214 mg, 0.84 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (31 mg, 0.04 mmol) y acetato de potasio (104 mg, 1.05 mmol) en dioxano (2 mL) bajo nitrógeno se calienta hasta 90 °C durante 135 minutos. Luego se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (8 mL). La mezcla se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (8 mL) y solución salina (8 mL). La fase orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de fase normal (10-90 % de EtOAc/Hexanos) para dar el compuesto del título (44 mg, 37 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.65 (ddd, J = 8.2, 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 1.38 (s, 12 H). LCMS $(M + H)^+$ 286.

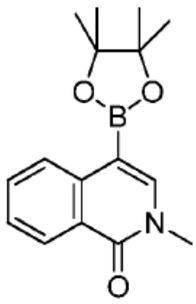
Etapa 2: 4-[2- (ciclopropilmetoxi) - 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -metilsulfonilbenceno por 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona y 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona para N-bencil- 2- metoxi- 5- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)benzamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.09 (m, 2 H), 0.29 (m, 1 H), 0.35 (m, 1 H), 0.94 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.95 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 384.

Alternativamente, se puede preparar 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona como se describe adelante.

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



Una mezcla de 4-bromo- 2- metilisoquinolin- 1-ona (8.0 g, 33.6 mmol), bis(pinacolato)diboro (17.1 g, 67.2 mmol), KOAc (6.6 g, 67.2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3.1 g, 3.36 mmol) y X-Phos (1.6 g, 3.36 mmol) en dioxano anhidro (200 mL) se agita a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 15: 1) para dar el compuesto del título (6.0 g, 62 %) como un sólido.

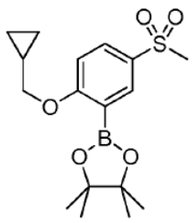
Etapa 2: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona

El compuesto del título de la Etapa 1 (5.0 g, 17.5 mmol), se agitan 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -metilsulfonilbenceno (6.4 g, 21 mmol), K_3PO_4 (9.3 g, 43.9 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1.4 g, 1.75 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (100 mL /10 mL) a 60 °C durante 12 hrs. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (EA: DCM = 1: 4).

Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran bajo presión reducida. El sólido resultante se recristaliza a partir de DCM / MTBE (1: 1, 50 mL) para dar el compuesto del título (4.0 g, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 1.02- 0.98 (m, 1 H), 0.44-0.38 (m, 2 H), 0.11-0.09 (m, 2 H). LCMS: 384.1 $(M + H)^+$

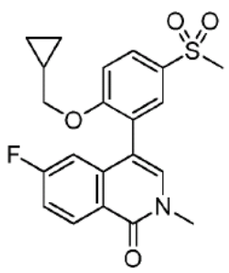
Ejemplo 90: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano



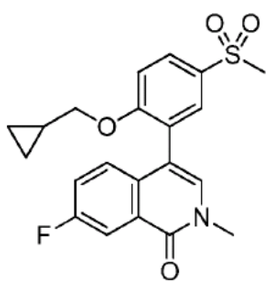
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 89, etapa 1, sustituyendo 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -metilsulfonilbenceno por 4-bromo- 2- metilisoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.46 (m, 2 H), 0.60 (m, 2 H), 1.24 (m, 1 H), 1.35 (s, 12 H), 3.02 (s, 3 H), 3.97 (d, J = 6.0, 2 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 353.

Etapa 2: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo el compuesto del título del Ejemplo 47, etapa 2 por 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona y 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano por N-bencil- 2- metoxi- 5- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)benzamida. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 0.12 (m, 2 H), 0.32 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H), 0.99 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.97 (m, 2 H), 6.82 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J = 8.74, 2.4 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 8.9, 6.1 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 402.

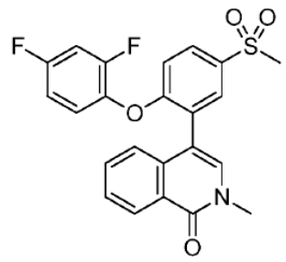
Ejemplo 91: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo el compuesto del título del Ejemplo 58, etapa 2 por 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona y 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano por N-bencil- 2- metoxi- 5- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)benzamida. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 0.10 (m, 2 H), 0.30 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H), 0.94 (m, 1 H), 3.22 (s,

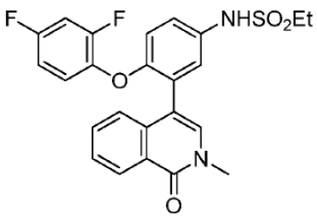
3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.95 (m, 2 H), 7.24 (dd, J = 9, 5.3 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.96 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ 402.

Ejemplo 92: 4-[2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



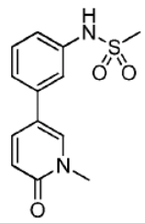
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo 1-(2- bromo-4 -metilsulfonilfenoxi)-2, 4-difluorobenceno por 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona y 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona por N-bencil- 2- metoxi- 5- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)benzamida. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 3.27 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.48 (m, 1 H), 7.54 (t, J = 7.5, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.97 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8.1, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 442.

Ejemplo 93: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)fenil] etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 18, etapa 3, sustituyendo N-[3 -bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida por 4-bromo- 2- metilisoquinolin-1(2 H)-ona y 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona por N-bencil- 2- metoxi- 5- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)benzamida. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 3.13 (q, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 6.95 (m, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 7.28 (m, 3 H), 7.51 (m, 2 H), 7.65 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 9.83 (s, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 471.

Ejemplo 94: N-[3 -(1 -metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida

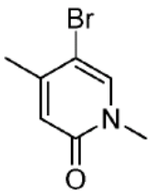


Una mezcla de 5- bromo- 1-metilpiridin- 2- ona (100 mg, 0.532 mmol), ácido [3 -(metanosulfonamido)fenil]borónico (171.1 mg, 0.798 mmol), KOAc (130.0 mg, 1.326 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (38.9 mg, 0.05 mmol) en dioxano/H_2O (2 mL/0.5 mL) se agita a 90 °C durante 20 min. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 1: 1) para dar el compuesto del título (30.0 mg, 20 %) como un sólido marrón. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.65- 7.60 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1

H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.86 (brs, 1 H), 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 279.

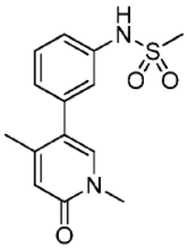
Ejemplo 95: N-[3 -(1,4-dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida

Etapa 1: 5- bromo-1, 4-dimetilpiridin- 2- ona



A una solución de 5- bromo-4 -metilpiridin- 2- ol (1.12 g, 6.0 mmol) en THF anhidro (20 mL) se agrega NaH (288.0 mg, 12.0 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 min. Luego, se agrega yoduro de metilo (1.7 g, 12.0 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se agrega NH_4Cl saturado (100 mL) y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 10: 1 a 2: 1) para dar el compuesto del título (1.0 g, 83.3 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 202.

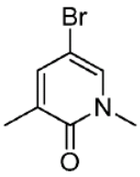
Etapa 2: N- [3 -(1 -metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida



Se trata 5- Bromo-1, 4-dimetilpiridin- 2- ona con ácido [3 -(metanosulfonamido)fenil]borónico en una forma similar al Ejemplo 94 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 293.

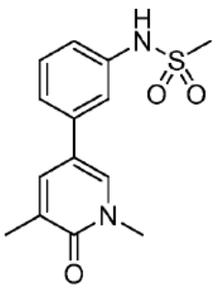
Ejemplo 96: N-[3 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida

Etapa 1: 5- bromo-1,3-dimetilpiridin- 2- ona



El compuesto del título de etapa 1 se prepara en una forma similar al Ejemplo 95, etapa 1 utilizando 5- bromo-3 -metilpiridin- 2- ol en lugar de 5- bromo-4 -metilpiridin- 2- ol para dar 5- bromo-1,3-dimetilpiridin- 2- ona. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 202.

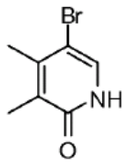
Etapa 2: N-[3 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida



Se trata 5- Bromo-1,3-dimetilpiridin- 2- ona con ácido [3 - (metanosulfonamido)fenil]borónico en una forma similar al Ejemplo 94 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz): 9.74 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 293.

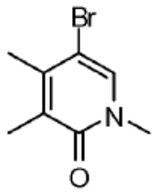
Ejemplo 97: N-[3 -(1,4,5- trimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida

Etapa 1: 5- bromo-3,4-dimetil- 1 H-piridin- 2- ona



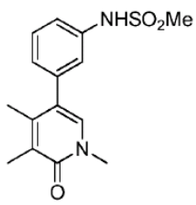
A una mezcla de 5- bromo-3,4-dimetilpiridin- 2- amina (0.6 g, 3.0 mmol) y H_2SO_4 (98 %, 1.62 mL) y H_2O (18 mL) se agrega una solución de $NaNO_2$ (243.6 mg, 4.2 mmol) en H_2O (1.6 mL) en forma de gotas a 0 °C. Luego, se agita a 31 °C durante 30 minutos y se filtra. El sólido resultante se lava con agua para proporcionar el compuesto del título (375.0 mg, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 202.

Etapa 2: 5- bromo-1, 3, 4-trimetilpiridin- 2- ona



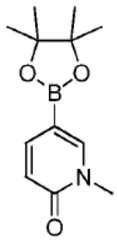
A una solución de 5- bromo-3,4-dimetil- 1 H-piridin- 2- ona (402.0 mg, 2.0 mmol) en THF anhidro (20 mL) se agrega NaH (96.0 mg, 2.4 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 30 min. Se agrega yoduro de metilo (568.0 mg, 4.0 mmol) y la reacción se agita a 32 °C durante 3 h. Luego, se agrega NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 10: 1 a 2: 1) para dar el compuesto del título (350.0 mg, 80 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.38 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 216.

Etapa 3: N-[3 -(1,4,5- trimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida



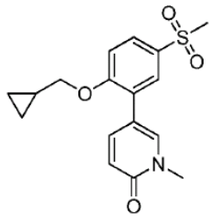
Se trata 5- Bromo-1, 3, 4-trimetilpiridin- 2- ona con ácido [3 -(metanosulfonamido)fenil]borónico en una forma similar al Ejemplo 94 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.42 (s, 1 H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 307.

Ejemplo 98: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -metilpiridin- 2- ona Etapa 1: 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona



Una solución de 5- bromo- 1-metilpiridin- 2- ona (200.0 mg, 1.06 mmol), bis(pinacolato)diboro (410.0 mg, 1.61 mmol), acetato de potasio (270 mg, 2.67 mmol), Pd (dppf)Cl_2 (80 mg, 0.11 mmol) en dioxano (5 mL) se calienta a 100 °C durante 2 h bajo microondas. La mezcla se filtra, se lava con agua y se extrae con acetato de etilo (20 mL x 3). Los orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título crudo (59.0 mg, 23.6 %). LCMS $(M + H)^+$ 236.

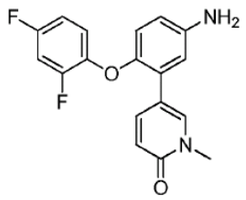
Etapa 2: 5 -[2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -metilpiridin- 2- ona



Se trata 1-Metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona con 2-bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -metilsulfonilbenceno en una forma similar al Ejemplo 94 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Hz, h = 2.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.68-765 (m, 2 H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 1.28-1.25 (m, 1 H), 0.69-0.65 (m, 2 H), 0.34-0.38 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ 334.

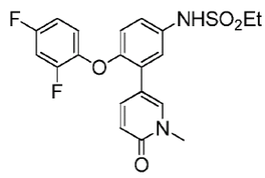
Ejemplo 99: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil] etanosulfonamida

Etapa 1: 5- [5- amino- 2- (2, 4-difluorofenoxi)fenil]- 1-metilpiridin- 2- ona



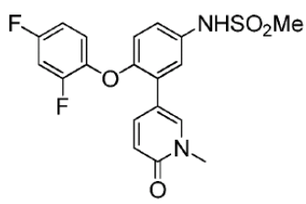
Una mezcla del compuesto del título de etapa 1 en el Ejemplo 57 (100 mg, 0.289 mmol), 5-bromo- 1-metilpiridin- 2- ona (45.27 mg, 0.240 mmol), K_3PO_4 (127.6 mg, 0.60 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0.027 mmol) en dioxano/H_2O (4/0.5 mL) se agita a 100 °C durante 40 min bajo microondas. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 1:2) para dar el compuesto del título (60 mg, 76 %). LCMS $(M + H)^+$ 328.

Etapa 2: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil] etanosulfonamida



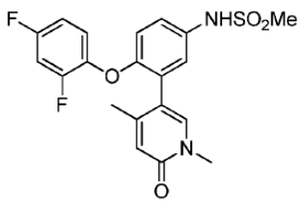
A una solución de 5- [5- amino- 2- (2, 4-difluorofenoxi)fenil]- 1-metilpiridin- 2- ona (30 mg, 0.09 mmol) en DCM (4 mL) se agrega TEA (27.3 mg, 0.27 mmol) y $EtSO_2Cl$ (35.39 mg, 0.27 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 12 h. Se agrega agua (4 mL) y la mezcla se extrae con DCM (4 mL x 3). La capa orgánica se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (10 mg, 26 %) como goma amarilla clara. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.68-7.66 (m, 2 H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.13-7.10 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.00-6.92 (m, 2 H), 6.84-6.86 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 421.

Ejemplo 100: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida



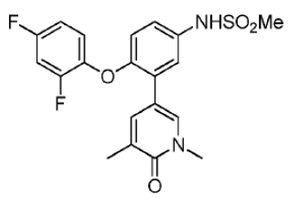
La preparación se lleva a cabo en una forma similar al Ejemplo 99, sustituyendo cloruro metanosulfonilo por cloruro etanosulfonilo en la etapa 2 para dar el compuesto del título como una goma amarilla clara. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.64-7.62 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.13-7.12 (m, 1 H), 6.69-6.95 (m, 2 H), 6.79 (m, 1 H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 407.

Ejemplo 101: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1,4-dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida



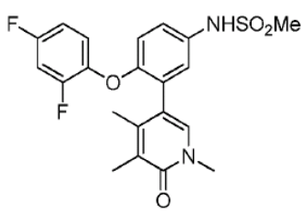
La preparación se lleva a cabo en una forma similar al Ejemplo 100, sustituyendo 5- bromo- 1, 4-dimetilpiridin- 2- ona durante 5- bromo- 1-metilpiridin- 2- ona en la etapa 1 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.21-7.16 (m, 4 H), 6.95- 6.93 (m, 2 H), 6.86- 6.80 (m, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 421.

Ejemplo 102: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida



La preparación se lleva a cabo en una forma similar al Ejemplo 100, sustituyendo 5- bromo- 1,3-dimetilpiridin- 2- ona durante 5- bromo- 1-metilpiridin- 2- ona para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.53 (s, 2 H), 7.40 (s., 1 H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 6.99-6.90 (m, 2 H), 6.87-6.80 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 421.

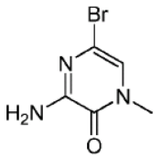
Ejemplo 103: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1,4,5- trimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida



La preparación se lleva a cabo en una forma similar al Ejemplo 100, sustituyendo 5- bromo- 1, 3, 4-trimetilpiridin- 2- ona durante 5- bromo- 1-metilpiridin- 2- ona para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (Metanol- d4, 400 MHz) δ 7.65 (dd, J1 = 8.8 Hz, J 2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.05- 7.01 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). LCMS $(M + 18 + H)^+$ 453.

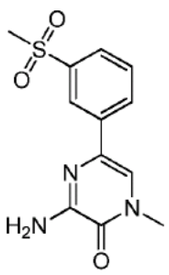
Ejemplo 104: 3 -amino- 1 -metil-5 -(3 -metilsulfonilfenil)pirazin- 2- ona

Etapa 1: 3-amino- 5- bromo- 1-metilpirazin- 2- ona



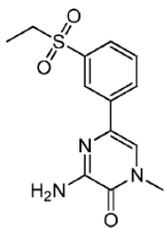
Una solución de 3,5- dibromo- 1-metilpirazin- 2- ona (500.0 mg, 2.46 mmol), NH_3 H_2O (5.0 mL) en dioxano (30.0 mL) se calienta a 105 °C durante 20 h. La mezcla se concentra, se diluye con EtOAc (50 mL) y se filtra para dar el compuesto del título (300.0 mg, 79.0 %) que se obtiene sin purificación. LCMS $(M + H)^+$ 204.

Etapa 2: 3 -amino- 1 -metil-5 -(3 -metilsulfonilfenil)pirazin- 2- ona



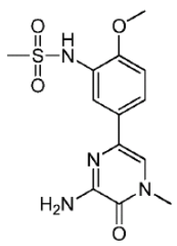
Una solución de 3-amino- 5- bromo- 1-metilpirazin- 2- ona (81.0 mg, 0.4 mmol), ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico (120.0 mg, 0.6 mmol), Cs_2CO_3 (391.0 mg, 1.2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (20.0 mg, 0.017 mmol) en dioxano (20.0 mL) y agua (2.0 mL) se agita a 95 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 3:2) para dar el compuesto del título (20.0 mg, 18 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8.35 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.93 (brs, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 280.

Ejemplo 105: 3-amino- 5- (3-etilsulfonilfenil)- 1 -metilpirazin- 2- ona



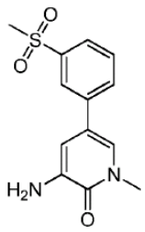
La preparación se lleva a cabo en una forma similar al Ejemplo 104, etapa 2, sustituyendo ácido (3-etilsulfonilfenil)borónico por ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico para dar el compuesto del título. ^1H RMN (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8.30 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.90 (brs, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 294.

Ejemplo 106: N-[5- (6-amino-4 -metil- 5- oxopirazin- 2- il)- 2-metoxifenil]metanosulfonamida



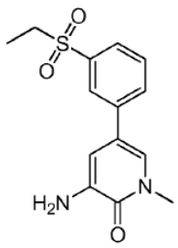
La preparación se lleva a cabo en una forma similar al Ejemplo 104, etapa 2, sustituyendo ácido [3 -(metanosulfonamido)-4 -metoxifenil]borónico por ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico para dar el compuesto del título. ^1H RMN (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8.91 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.88-6.64 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 325.

Ejemplo 107: 3 -amino- 1 -metil-5 -(3 -metilsulfonilfenil)piridin- 2- ona



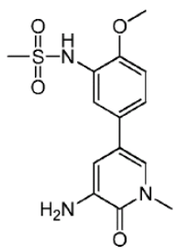
La preparación se lleva a cabo en una forma similar al Ejemplo 104, etapa 2, sustituyendo 3-amino- 5- bromo- 1-metilpiridin- 2- ona por 3-amino- 5- bromo- 1-metilpirazin- 2- ona para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (Metanol- d4, 400 MHz) δ 8.06 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.89-7.85 (m, 2 H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz ,1 H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz ,1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 279.

Ejemplo 108: 3-amino- 5- (3-etilsulfonilfenil)- 1 -metilpiridin- 2- ona



La preparación se lleva a cabo en una forma similar al Ejemplo 105, sustituyendo 3-amino-5- bromo- 1-metilpiridin- 2- ona por 3-amino- 5- bromo- 1-metilpirazin- 2- ona para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (Metanol- d4, 400 MHz) δ 8.01 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.88-7.83 (m, 2 H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz ,1 H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz ,1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.26 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 293.

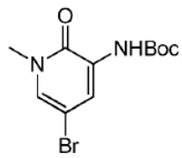
Ejemplo 109: N-[5- (5- amino- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)- 2- metoxifenil]metanosulfonamida



La preparación se lleva a cabo en una forma similar al Ejemplo 106, sustituyendo 3-amino-5- bromo- 1-metilpiridin- 2- ona por 3-amino- 5- bromo- 1-metilpirazin- 2- ona para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (Metanol- d4, 400 MHz) δ 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J_1 = 8.8 Hz, = 2.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J 2.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 324.

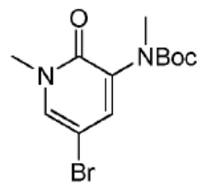
Ejemplo 110: N-[2- metoxi- 5- [1 -metil- 5- (metilamino)- 6-oxopiridin-3 -il]fenil]metanosulfonamida

Etapa 1: tert-butil N-(5- bromo- 1-metil- 2- oxopiridin-3 -il)carbamato



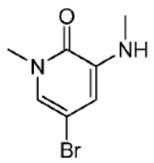
A una solución de 3-amino- 5- bromo- 1-metilpiridin- 2- ona (404.0 mg, 2.0 mmol) en DCM (30 mL) se agrega $(Boc)_2O$ (654.0 mg, 3.0 mmol), Et_3N (606.0 mg, 6.0 mmol) en forma de gotas y DMAP (123.0 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 h a 30 °C, se apaga con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL), se extrae con EA (50 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 2: 1) da el compuesto del título impuro (400.0 mg) como un sólido verde, que se lleva a cabo en la siguiente etapa. LCMS (M-55)+ 247.

Etapa 2: tert-butil N-(5- bromo- 1-metil- 2- oxopiridin-3 -il)-N-metilcarbamato



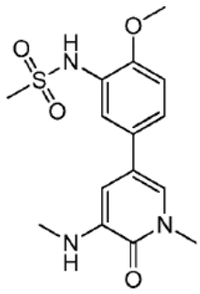
A una solución de tert-butil N-(5- bromo- 1-metil- 2- oxopiridin-3 -il)carbamato (150.0 mg, impuro) en DMF (10 mL) se agrega NaH (60.0 mg, 1.5 mol, 60 % en aceite) en porciones a 0 °C. Se agita durante 30 min. Luego se agrega en forma de gotas CH_3I (231.0 mg, 1.5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 30 °C. La reacción se apaga con NH_4Cl acuoso saturado (15 mL), se extrae con EA (20 mL), se lava con solución salina (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra para dar el compuesto del título (120.0 mg, crudo) como un sólido verde, que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: 5 -bromo- 1-metil-3 -(metil amino)piridin- 2- ona



A una solución de tert-butil N-(5- bromo- 1-metil- 2- oxopiridin-3 -il)-N-metilcarbamato (94.8 mg, crudo) en DCM (10 mL) se agrega HCl/dioxano (1 mL, 4 M) en forma de gotas con agitación a 30 °C. La mezcla de reacción se agita a 30 °C durante 30 min. La mezcla se filtra y la torta de filtro se recolecta. El filtrado se ajusta a pH = 9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrae con acetato de etilo (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra para dar un sólido verde que se combina con la torta de filtro para dar el compuesto del título (43.2 mg). ^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 217.

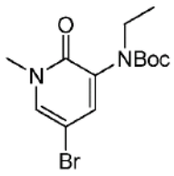
Etapa 4: N-[2- metoxi- 5- [1-metil- 5- (metilamino)- 6-oxopiridin-3 -il]fenil]metanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 106, sustituyendo el compuesto del título de etapa 3 por 3-amino- 5- bromo- 1-metilpirazin- 2- ona. ^{1}H RMN (Metanol- d4, 400 MHz): δ 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J_1 = 8.8, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.13-7.08 (m, 2 H), 6.52 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 338.

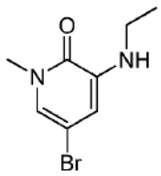
Ejemplo 111: N-[5- [5- (etilamino)- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il]- 2- metoxifenil]metanosulfonamida

Etapa 1: tert-butil N-(5- bromo- 1-metil- 2- oxopiridin-3 -il)-N-etilcarbamato



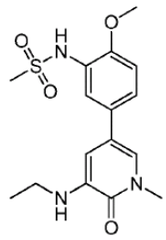
A una solución del compuesto del título del Ejemplo 110, etapa 1 (150.0 mg, crudo) en DMF (10 mL) se agrega NaH (60.0 mg, 1.5 mmol, 60 % en aceite) en porciones a 0 °C y se agita durante 30 min. Luego se agrega en forma de gotas yodoetano (234.0 mg, 1.5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 30 °C. Luego se apaga con NH_4Cl acuoso saturado (15 mL), se extrae con acetato de etilo (20 mL), se lava con solución salina (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra para dar el compuesto del título (120.0 mg, crudo) como un sólido verde claro que se lleva adelante sin purificación.

Etapa 2: 5- bromo-3 -(etilamino)- 1-metilpiridin- 2- ona



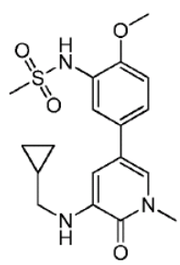
A una solución de tert-butil N-(5- bromo- 1-metil- 2- oxopiridin-3 -il)-N-etilcarbamato (99.0 mg, crudo) en DCM (10 mL) se agrega HCl/dioxano (1 mL, 4 M) en forma de gotas con agitación a 30 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 30 °C. Luego la mezcla e filtra y la torta de filtro se recolecta. El filtrado se ajusta a pH = 9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrae con EA (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra para dar un sólido verde claro que se combina con la torta de filtro para dar el compuesto del título (46.0 mg) que se lleva adelante sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.09 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 231.

Etapa 3: N-[5- [5- (etilamino)- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il]- 2- metoxifenil]metanosulfonamida



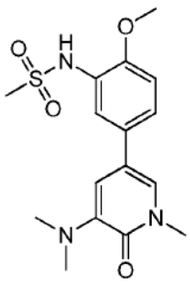
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 106, sustituyendo el compuesto del título de etapa 2 por 3-amino- 5- bromo- 1-metilpirazin- 2- ona. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_1 = 2.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.82- 6.80 (m, 1 H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 352.

Ejemplo 112: N-[5- [5- (ciclopropilmetilamino)- 1 -metil- 6-oxopiridin-3 -il]- 2-metoxifenil]metanosulfonamida



A una solución del compuesto del Ejemplo 109 (64.6 mg, 0.2 mmol) en MeOH (3 mL) y AcOH (0.3 mL) se agrega ciclopropanocarbaldehído (14.0 mg, 0.2 mmol) en forma de gotas con agitación a 30 °C. Se agrega en porciones $NaBH_3CN$ (24.5 mg, 0.4 mol) a 30 °C. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 30 °C. Luego se apaga con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL), se extrae con EtOAc (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (10.0 mg, 13.2 %) como un sólido verde claro. ^{1}H RMN (Metanol- d4 400 MHz): δ 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.16-7.07 (m, 2 H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.05 (s, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 1.21-1.14 (m, 1 H), 0.64-0.56 (m, 2 H), 0.35- 0.28 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ 378.

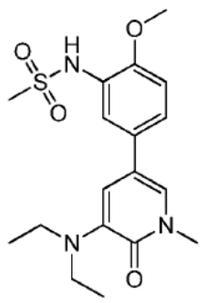
Ejemplo 113: N-[5- [5- (dimetilamino)- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il]- 2-metoxifenil]metanosulfonamida



A una solución del compuesto del Ejemplo 109 (64.6 mg, 0.2 mmol) en MeOH (3 mL) y AcOH (0.3 mL) se agrega HCHO (30.0 mg, 1.0 mmol) en forma de gotas con agitación a 30 °C. Se agrega en porciones $NaBH_3CN$ (61 mg, 1.0 mol) a 30 °C. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 30 °C. Luego se apaga con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL), se extrae con EtOAc (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 2:3) para dar el

compuesto del título (30 mg , 43 %) como un sólido verde claro. ^{1}H RMN (Metanol- d4 400 MHz): δ 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J_1 = 2.4, J_2 = 8.4 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.86 (s, 6 H). LCMS (M + H)$^+$ 352.

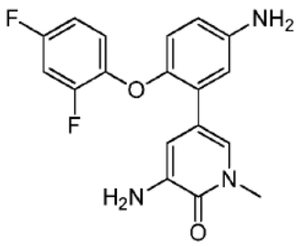
Ejemplo 114: N-[5- [5- (dietilamino)- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il]- 2-metoxifenil]metanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 113, sustituyendo acetaldehído para formaldehído. ^{1}H RMN (Metanol- d4 400 MHz): δ 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.17-7.11 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.34 (m, 4 H), 2.97 (s, 3 H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 6 H). LCMS (M + H)$^+$ 380.

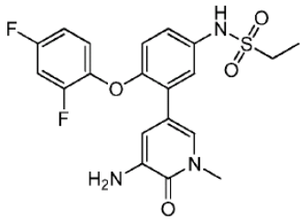
Ejemplo 115: N-[3 -(5- amino- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida

Etapa 1: 3-amino- 5- [5- amino- 2- 2, 4-difluorofeneoxi)fenil]- 1-metilpiridin- 2- ona



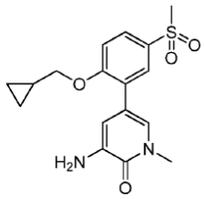
El compuesto del título de etapa 1 se prepara en una forma similar al Ejemplo 107, sustituyendo el compuesto del título del Ejemplo 57, etapa 1 por ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico. LCMS (M + H)$^+$ 344.

Etapa 2: N-[3 -(5- amino- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



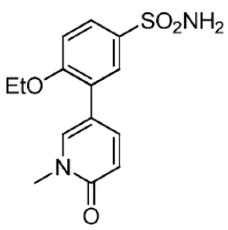
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 99, etapa 2. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 9.78 (s, 1 H), 7.45- 7.39 (m, 1 H), 7.23-7.22 (m, 2 H), 7.14 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 7.10-7.02 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz , 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.09 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS (M + H)$^+$ 436.

Ejemplo 116: 3-amino- 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 1 -metilpiridin- 2- ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 107, sustituyendo el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1 por ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.84-7.81 (m, 2 H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.31-1.27 (m, 1 H), 0.68 (q, J = 5.6 Hz, 2 H), 0.37 (q, J = 5.2 Hz, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ 349.

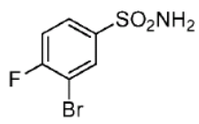
Ejemplo 117: 4-etoxi-3 -(1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)bencenosulfonamida



Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 98, etapa 1 (40 mg, 0.17 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 8 %) y 3 -bromo-4 -etoxibenceno- 1-sulfonamida (48 mg, 0.17 mmol) se suspende en 1,4-dioxano (880 µL) y solución saturada de bicarbonato (ac) (220 µL). La mezcla se calienta a 95 °C utilizando irradiación de microondas (normal) durante 60 min. La mezcla de reacción cruda se filtra a través de un tapón corto de celita, el tapón se lava con 1,4-dioxano adicional (1 ml), y el filtrado combinado se purifica mediante HPLC preparativo. Las fracciones se combinan y se liofilizan para dar el compuesto del título (14 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1.33 (t, J = 6.9, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 4.15 (q, J = 6.9, 2 H), 6.45 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.20-7.23 (m, 3 H), 7.64 (dd, J = 2.6, 9.4 Hz, 1 H), 7.72- 7.74 (m, 2 H), 7.89 (d, J = 2.6 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 309.

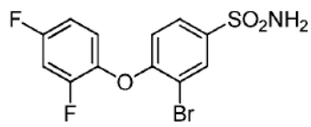
Ejemplo 118: 4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)bencenosulfonamida

Etapa 1: 3-bromo-4 -fluorobencenosulfonamida



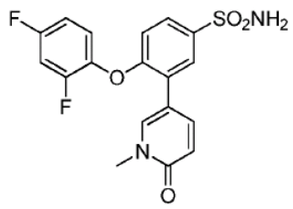
Una solución de cloruro 3-bromo-4 -fluorobencenosulfonilo (1g, 3.3 mmol, 90 % puro) se agita a 0 °C en THF (15 ml) y DCM (5 ml) se trata con hidróxido de amonio acuosa (28 %) mediante adición en forma de gotas durante 15 min. Después de agitación a 0 °C durante 210 min, la mezcla se acidifica (pH = 1) mediante la adición de HCl 1N (ac.). Después de la mezcla se concentra in vacuo hasta casi secado, se trata con agua (50 ml), se somete a sonicación durante 3 min y se filtra. Después de la torta de filtro se lava secuencialmente con agua (50 ml) y hexanos (100 ml), se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título (503 mg, 60 %) como un sólido blanco que se lleva adelante sin purificación. LCMS $(M-H)^-$ = 253.

Etapa 2: 3-bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)bencenosulfonamida



una solución de 3-bromo-4 -fluorobencenosulfonamida (400 mg, 1.6 mmol) y 2, 4-difluorofenol (228 mg, 1.76 mmol) en DMSO (16 ml) se trata con carbonato de cesio (1 g, 3.2 mmol). La mezcla resultante se calienta a 120 °C durante 20 min mediante de microondas (normal). La mezcla se trata con agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar un sólido tostado. El sólido se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (12 g de ISCO, 30 % de EtOAc en hexanos 30 ml/min) para dar el compuesto del título (340 mg, 58 %) como un sólido tostado LCMS $(M - H)^+ = 362$.

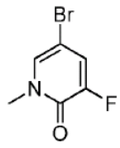
Etapa 3: 4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 - 1 -metil- 6-oxopiridin-3 -il)bencenosulfonamida



Se hacen reaccionar 3-Bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)bencenosulfonamida (1 eq., 62 mg), el compuesto del título del Ejemplo 98, etapa 1 (40 mg, 0.17 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 8 %) en 1,4-dioxano (880 µL) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (220 µL) a 105 °C durante 30 min en una forma similar al Ejemplo 117. El tratamiento final y HPLC preparativo, también en una forma similar, da el compuesto del título (12 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 3.51 (s, 3 H), 6.49 (d, J = 9.4, 1 H), 4.15 (q, J = 6.9, 2 H), 6.45 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.20-7.23 (m, 3 H), 7.64 (dd, J = 2.6, 9.4 Hz, 1 H), 7.72- 7.74 (m, 2 H), 7.89 (d, J = 2.6 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+ = 393$.

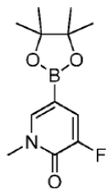
Ejemplo 119: 5 - [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -3 -fluoro- 1 -metilpiridin- 2- ona

Etapa 1: 5- bromo-3 -fluoro- 1-metilpiridin- 2- ona



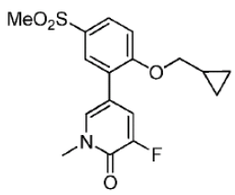
Una mezcla de 5- bromo-3 -fluoropiridin- 2- ol (1 g, 5.2 mmol), yodometano (356 mg, 5.7 mmol) y K_2CO_3 (1.4 g, 10.4 mmol) en DMF (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se trata con agua (70 ml) y se extrae con EtOAc (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar el compuesto del título (1 g, 93 %) como un sólido blanco que se lleva adelante sin purificación. LCMS $(M + H)^+ = 207$.

Etapa 2: 3-fluoro- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona



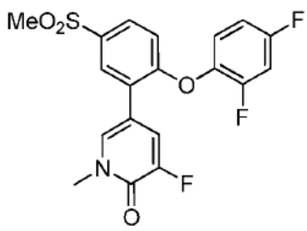
Una mezcla de 5- bromo-3 -fluoro- 1-metilpiridin- 2- ona (1 g, 4.9 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (2.5 g, 9.8 mmol), KOAc (1.2 g, 12.3 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (286 mg, 8 %) se suspende en 1,4-dioxano (15 mL). Después de purgar el frasco de reacción con nitrógeno durante 5 min, el frasco tapado se agita a 80 °C durante 1 h. La mezcla se trata con agua (70 ml) y se extrae con EtOAc (3 X 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar un residuo oscuro. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (12 g de ISCO, gradiente 05- 75 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título (682 mg, 55 %) como un sólido marrón rojizo.

Etapa 3: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-3 -fluoro- 1-metilpiridin- 2- ona



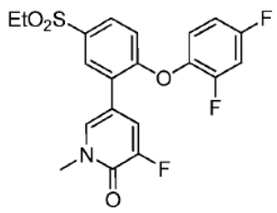
Se hacen reaccionar 3-Fluoro- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (40 mg, 0.16 mmol), 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 - metanosulfonilbenceno (49 mg, 0.16mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 10 %) en 1,4-dioxano (880 µL) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (220 µL), se hace tratamiento, y se purifica en una forma similar al Ejemplo 117. El compuesto del título (22 mg, 46 %) se obtiene como un sólido tostado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.31 - 0.42 (m, 2 H) 0.53 - 0.63 (m, 2 H) 1.17 - 1.34 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 3.58 (s, 3 H) 3.95 - 4.06 (m, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 1 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.88 - 7.93 (m, 1 H) LCMS $(M + H)^+$ = 351.

Ejemplo 120: 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-3 -fluoro- 1 -metilpiridin- 2- ona



Se hacen reaccionar el compuesto del título del Ejemplo 119, etapa 2 (40 mg, 0.16 mmol), 1-(2- bromo-4 -metilsulfonilfenoxi)-2, 4-difluorobenceno (58 mg, 0.16mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 10 %)) en 1,4-dioxano (880 µL) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (220 µL), se hace tratamiento y se purifica en una forma similar al Ejemplo 117. El compuesto del título (26 mg, 46 %) se obtiene como un sólido tostado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.25 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 6.91 - 6.99 (m, 1 H) 7.16 - 7.30 (m, 1 H) 7.49 - 7.62 (m, 2 H) 7.76 - 7.86 (m, 2 H) 8.00 (m, 2 H) LCMS $(M + H)^+$ = 410.

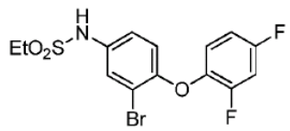
Ejemplo 121: 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -fluoro- 1 -metilpiridin- 2- ona



Se hacen reaccionar el compuesto del título del Ejemplo 119, etapa 2 (40 mg, 0.16 mmol), l-(2- bromo-4 -etilsulfonilfenoxi)-2, 4-difluorobenceno (60 mg, 0.16mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 10 %) en 1,4-dioxano (880 µL) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (220 µL), se hace tratamiento y se purifica en una forma similar al Ejemplo 117. El compuesto del título (18 mg, 27 %) se obtiene como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 3.34 (q, J = 7.33 Hz, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 6.92 - 6.98 (m, 1 H) 7.19 - 7.27 (m, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 2 H) 7.76 - 7.84 (m, 2 H) 7.92 - 7.96 (m, 1 H) 7.97 - 8.01 (m, 1 H) LCMS $(M + H)^+$ = 424.

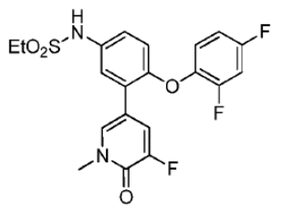
Ejemplo 122: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(5- fluoro- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil] etanosulfonamida

Etapa 1: N-[3 -bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



Se agrega en forma de gotas cloruro etilsulfonilo (177 mg, 1.4 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)anilina (328 mg, 1.1 mmol) y piridina (178 µL, 2.2 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Después la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche, se trata con HCL 1N (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 X 10 ml); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo para dar el compuesto del título (430 mg, 99 %) como un sólido tostado que se lleva adelante sin purificación. LCMS $(M-H)^-$ = 391.

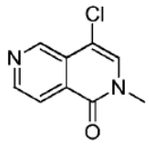
Etapa 2: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(5- fluoro- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil] etanosulfonamida



Se hacen reaccionar N-[3 -Bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida (77 mg, 0.2 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 119, etapa 2 (50 mg, 0.2 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg, 10 %) en 1,4-dioxano (1 mL) y solución saturada de bicarbonato (ac.) (333 µL), se hace tratamiento y se purifica en una forma similar al Ejemplo 117. El compuesto del título (31 mg, 27 %) se obtiene como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (t, J = 7.3, 3 H) 3.11 (q, J = 7.3 Hz, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, 1 H) 7.13 - 7.23 (m, 2 H) 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 7.35 - 7.52 (m, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 9.48 - 9.96 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 439.

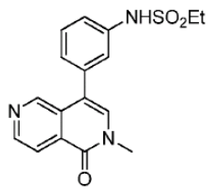
Ejemplo 123: N-[3 -(2- metil- 1-oxo-2,6-naftiridin-4 - il)fenil]etanosulfonamida

Etapa 1: 4-cloro- 2- metil-2,6-naftiridin- 1-ona



Se agrega en porciones N-clorosuccinimida (0.8 g, 6.2 mmol) a una solución de 2- metil-2,6-naftiridin- 1-ona (1.0 g, 6.2 mmol) en acetonitrilo (25 mL) que luego se calienta a 65 °C durante 18 h. El tratamiento de extracción con acetato de etilo y la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 5: 1-1: 1) da el compuesto del título de la etapa 1 (0.6 g, 56 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.29 (s, 1 H), 8.81 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H). LCMS: 195.0 $(M + H)^+$.

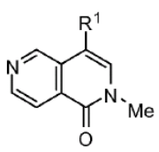
Etapa 2: N-[3 -(2- metil- 1-oxo-2,6-naftiridin-4 - il)fenil]etanosulfonamida

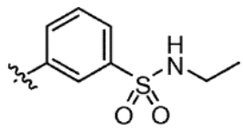
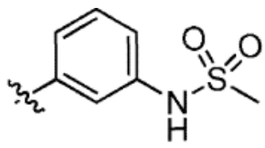
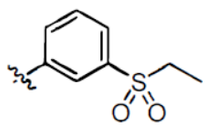
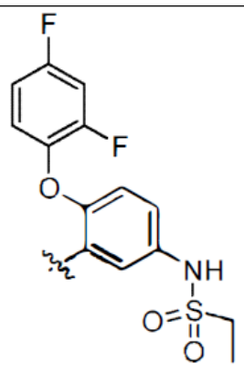


Una mezcla de 4-cloro- 2- metil-2,6-naftiridin- 1-ona (50.0 mg, 0.26 mmol), ácido [3 -(etilsulfonilamino)fenil]borónico (88.0 mg, 0.38 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (15.3 mg, 0.026 mmol) y K_3PO_4 (190 mg, 0.9 mmol) en dioxano (3 mL) y agua (0.5 mL) se pone en microondas a 120 °C bajo microondas durante 2 h. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 10: 1 a 1: 1) seguido por HPLC preparativo da el compuesto del título (5.9 mg, 6.8 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (Metanol- d4, 400 MHz) δ 8.99 (brs, 1 H), 8.71 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz„l H), 7.41-7.40 (m, 1 H), 7.36 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 344.1 $(M + H)^+$.

Los Ejemplos 124-126 en la Tabla 15 se preparan a partir del compuesto del título del Ejemplo 123, etapa 1, utilizando el ácido fenil borónico/éster apropiado en una forma similar al Ejemplo 123, etapa 2. El Ejemplo 127 en la Tabla 15 se prepara en dos etapas del compuesto del título del Ejemplo 123, etapa 1, y el compuesto del título del Ejemplo 57, etapa 1, al acoplar el éster borónico de anilina en una forma similar al Ejemplo 123, etapa 1, excepto que la temperatura se eleva de 120 °C a 150 °C y se utiliza NMP en lugar de dioxano (etapa 1), seguido por sulfonilación de la anilina en una forma similar al Ejemplo 57, etapa 3 (etapa 2).

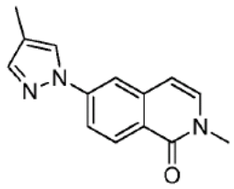
Tabla 15



Ej. No.	R^1	Nombre	^1H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
124		N-etil -3- (2-metil -1- oxo-2,6-naftiridin -4- il) benceno-sulfonamida	(METANOL-d4) 8.86 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1 H), 7.98- 7.95 (m, 2 H), 7.78-7.75 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.98 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)	344
125		N- [3- (2-metil -1- oxo-2,6-naftiridin -4- il) fenil] metano-sulfonamida	(CD_3OD) 8.98 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H)	330
126		4- (3-etilsulfonil-fenil) -2- metil-2,6-naftiridin -1- ona	(CD_3OD) 9.02 (s, 1 H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.33 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)	329
127		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2-metil -1- oxo-2,6-naftiridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	(CD_3OD) 9.02 (s, 1 H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.33 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)	472

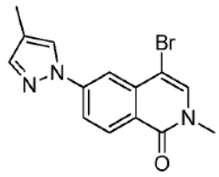
Ejemplo 128: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metil- 6-(4- metilpirazol- 1 -il)isoquinolin- 1 -ona

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



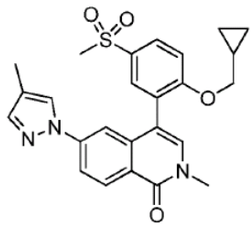
Se ponen en microondas 6-Bromo- 2- metilisoquinolin- 1-ona (300.0 mg, 1.27 mmol), 4-metil- 1 H-pirazol (210.0 mg, 2.54 mmol), CuI (30.0 mg, 0.127 mmol) y K_2CO_3 (360.0 mg, 2.54 mmol) en NMP (3.0 mL) a 195 °C durante 5 h. El tratamiento de extracción con acetato de etilo seguido por la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 5: 1) da el compuesto del título de etapa 1 (160.0 mg, 52 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H). LCMS: 240.0 $(M + H)^+$.

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



Se agrega en forma de gotas bromo (94 mg, 0.59 mmol) en ácido acético (2 mL) a una solución de 2- metil- 6-(4-metilpirazol- 1-il)isoquinolin- 1-ona (140.0 mg, 0.583 mmol) en ácido acético (4 mL) a 0 °C. La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante 17 min y se apaga con agua (10 mL). El pH se ajusta a aproximadamente 7-8 con NaOH 1M acuoso. El tratamiento de extracción con acetato de etilo seguido por la purificación utilizando cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1: 1) da el compuesto del título de etapa 2 (120.0 mg, 56 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.87 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H). LCMS: 319.8 $(M + H)^+$.

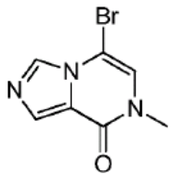
Etapa 3: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metil- 6-(4-metilpirazol- 1 -il)isoquinolin- 1 -ona



Se calientan 4-Bromo- 2- metil- 6-(4-metilpirazol- 1-il)isoquinolin- 1-ona (40.0 mg, 0.126 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1 (53.2 mg, 0.152 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (200.0 mg, 0.05 mmol) y K_3PO_4 1M acuoso (0.38 mL, 0.38 mmol) en dioxano (3 mL) en un microondas a 100 °C durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativo da el compuesto del título (15.0 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.12 (s, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.96-3.83 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.01-0.94 (m, 1 H), 0.38-0.28 (m, 2 H), 0.08-0.02 (m, 2 H). LCMS: 464.1 $(M + H)^+$.

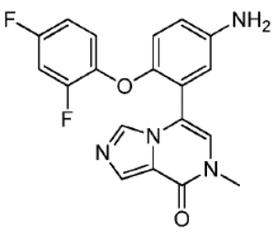
Ejemplo 129: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(7-metil-8 -oxoimidazo[l,5- a]pirazin- 5- il)fenil] etanosulfonamida

Etapa 1: 5- bromo-7 -metilimidazo[l,5- a]pirazin-8 -ona



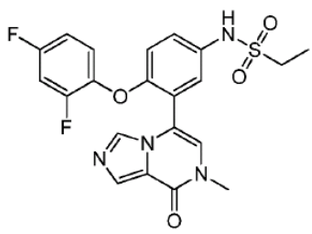
A una solución de 5- bromo- 1-metilpirazin- 2- ona (500.0 mg, 2.65 mmol) y (p-tolilsulfonil)metil isocianuro (573.0 mg, 2.94 mmol) en THF (4 mL) se agrega una suspensión de NaH (235.0 mg, 5.9 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C bajo N_2. Después de agitación a 0 °C durante 30 min, la mezcla se agita a 30 °C durante otras 1.5 h. La mezcla de reacción se apaga con H_2O (20 mL) a 0 °C, y se extrae con EtOAc (30 mL x 2). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con solución salina (30 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna (PE: EA = 1/1) para dar el compuesto del título (300.0 mg, 50 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 8.06 (d, J = 4.4 Hz ,1 H), 6.61 (s, 1 H), 3.48 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 228.

Etapa 2: 5- [5- amino- 2- (2, 4-difluorofenoxi)fenil]-7 -metilimidazo[l,5- a]pirazin-8 -ona



Una solución de 5- bromo-7 -metilimidazo[l,5- a]pirazin-8 -ona (114.0 mg, 0.5 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 57, etapa 1 (208.0 mg, 0.6 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (37.0 mg, 0.05 mmol), $NaHCO_3$ (126.0 mg, 1.5 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agita en microondas a 110 °C con atmósfera de N_2 durante 3 horas. El solvente se evapora para dar el producto crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna (PE: EA = 3/1) para dar el compuesto del título (110 mg, 60 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 7.94 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 6.93-6.82 (m, 2 H), 6.79-6.74 (m, 4 H), 6.41 (s, 1 H), 3.50 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 369.

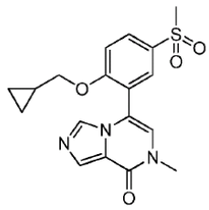
Etapa 3: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(7-metil-8 -oxoimidazo[l,5- a]pirazin- 5- il)fenil] etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 99, etapa 2, sustituyendo el compuesto del título de etapa 2 por el compuesto del título del Ejemplo 99, etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 8.57 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4, 1 H), 7.20-7.16 (m, 1 H), 6.99-6.87 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.55 (d, J =

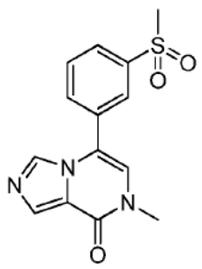
8.8 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (M + H)$^+$ 461.

Ejemplo 130: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona



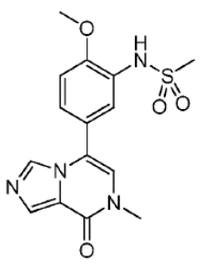
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 129, etapa 2, sustituyendo 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano por 4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)anilina para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 8.08 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 3.97 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 1.15- 1.02 (m, 1 H), 0.59- 0.49 (m, 2 H), 0.26 -0.17 (m, 2 H). LCMS (M + H)$^+$ 374.

Ejemplo 131: 7-metil- 5- (3-metilsulfonilfenil)imidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona



Una solución del compuesto del Ejemplo 129, etapa 1 (80 mg, 0.35 mmol), ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico (77 mg, 0.6 mmol), Na_2CO_3 (106 mg, 1 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30.0 mg) en dioxano (3 mL) y agua (0.5 mL) se agita a 120 °C durante 18 h bajo N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra, se concentra y se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (20.0 mg, 20 %). ^{1}H RMN (Metanol- d4 400 MHz): δ 8.70-8.65 (m, 1 H), 8.30-8.20 (m, 2 H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H). LCMS (M + H)$^+$ 304.

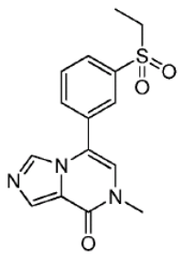
Ejemplo 132: N- [2- metoxi-5 -(7 -metil-8 -oxoimidazo [1, 5 -a]pirazin-5 -il)fenil]metanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 131, sustituyendo ácido [3 -(metanosulfonamido)-4 -metoxifenil]borónico por ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (Metanol- d4 400 MHz): δ 8.81 (s, 1 H), 8.29 (s, 1

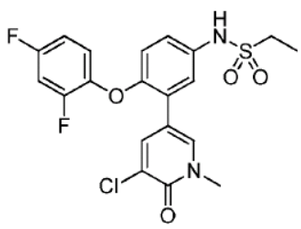
H), 7.70 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H). LCMS (M + H)$^+$ 349.

Ejemplo 133: 5- (3-etilsulfonilfenil)-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona



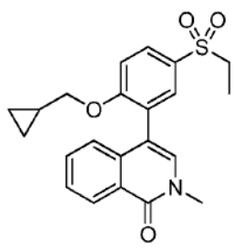
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 131, sustituyendo ácido (3-etilsulfonilfenil)borónico por ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (Metanol- d4 400 MHz): δ 8.83 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.89 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.31 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS (M + H)$^+$ 318.

Ejemplo 134: N-[3 -(5- cloro- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



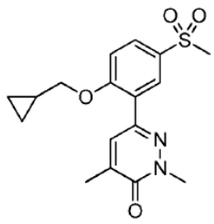
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 122, sustituyendo 3-cloro- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 3-fluoro-1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona. LCMS (M + H)$^+$ 455.

Ejemplo 135: 4-[2- (ciclopropilmetoxi) - 5- etilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



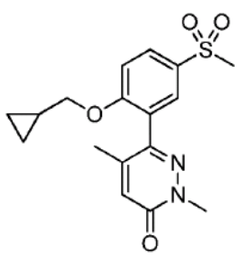
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 89, sustituyendo 2-bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -etilsulfonilbenceno por 2- bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -metilsulfonilbenceno. LCMS (M + H)$^+$ 398.

Ejemplo 136: 6-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-2, 4-dimetilprridazin-3 -ona



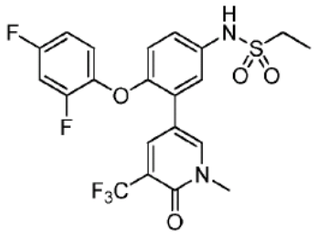
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 90, sustituyendo 6-cloro-2, 4-dimetilprridazin-3 -ona por 4-bromo- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona. LCMS $(M + H)^+$ 349.

Ejemplo 137: 6-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-2,5- dimetilprridazin-3 -ona



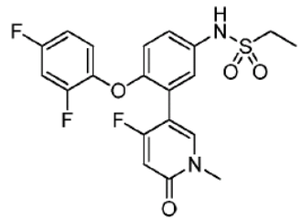
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 90, sustituyendo 6-cloro-2,5- dimetilpiridazin-3 -ona por 4-bromo- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona. LCMS $(M + H)^+$ 349.

Ejemplo 138: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -[1-metil- 6-oxo- 5- (trifluorometil)piridin-3 -il]fenil] etanosulfonamida

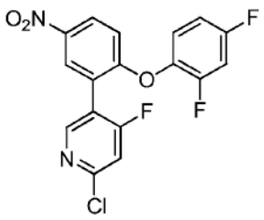


El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 122, sustituyendo 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-3 -(trifluorometil)piridin- 2- ona por 3-Fluoro- 1 -metil-5 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona. LCMS $(M + H)^+$ 489.

Ejemplo 139: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4-fluoro- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil] etanosulfonamida

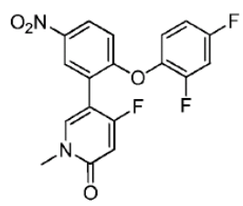


Etapa 1: 2- cloro- 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- nitrofenil]-4 -fluoropiridina



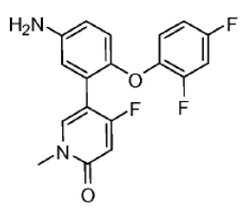
Una mezcla de 2- cloro-4 -fluoro- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridina (170 mg, 0.66 mmol), 2- bromo- 1-(2, 4-difluorofenoxi)-4 -nitrobenceno (326 mg, 0.98 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 5 %), y triciclohexilfosfino (280 mg, 10 %) se suspende en 1,4-dioxano (4 mL) y K_3PO_4 1M acuoso (2 mL). La mezcla se calienta a 70 °C utilizando irradiación de microondas (normal) durante 45 min. La mezcla de reacción cruda se filtra a través de un tapón corto de celita y el tapón de celita se lava con EtOAc (~ 50 mL). El filtrado se lava con agua (2 x 30 mL), solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (12 g de ISCO, gradiente 05- 75 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar la base libre del producto deseado, 2- cloro- 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- nitrofenil]-4 -fluoropiridina como un sólido amarillo (144 mg, 57 %). LCMS $(M + H)^+$ = 381.

Etapa 2: 5- [2- (2, 4-difluorophenox -5 -nitrofenil] -4 -fluoro- 1 -metilpiridin- 2- ona



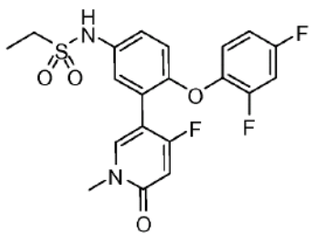
Una mezcla de 2- cloro- 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- nitrofenil]-4 -fluoropiridina (140 mg, 0.37 mmol), KOH (62 mg, 1.11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 5 %), y XPhos (18 mg, 10 %)) se suspende en 1,4-dioxano (1.9 mL) y agua (316 µL). Después de purgar el frasco de reacción con nitrógeno durante 5 min, el frasco tapado se agita a 100 °C durante 1 h. Después la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se trata con HCl 1N (ac.) (1 mL) y EtOAc (5 mL). La mezcla bifásica se filtra a través de un tapón corto de celita y el tapón de celita se lava con EtOAc (~ 50 mL). El filtrado se lava con agua (2 x 30 mL), solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar un sólido naranja, 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- nitrofenil]-4 -fluoropiridin- 2- ol (LCMS $(M + H)^+$ = 363). Después que el sólido se diluye con DMF (2.4 mL), se trata con K_2CO_3 (112 mg) y MeI (23 µL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla se trata con agua (10 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 10 mL); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, se concentran in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (4 g de ISCO, gradiente 05- 95 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado, 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- nitrofenil]-4 -fluoro- 1 -metilpiridin- 2- ona como un sólido tostado (95 mg). LCMS $(M + H)^+$ = 377.

Etapa 3: 5- [5- amino- 2- (2, 4-difluorofenoxi)fenil]-4 -fluoro- 1-metilpiridin- 2- ona



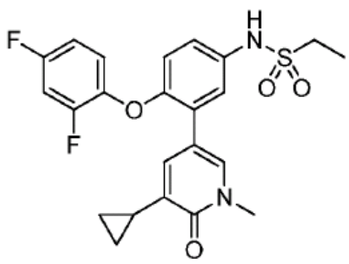
Una mezcla de 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- nitrofenil]-4 -fluoro- 1-metilpiridin- 2- ona (90 mg, 0.24 mmol), cloruro de amonio (26 mg, 0.48 mmol), polvo de hierro (67 mg, 1.2 mmol) se suspende en THF (500 µL), agua (180 µL) y etanol (500 µL) se calienta a 100 °C utilizando irradiación de microondas (normal) durante 3 h. La mezcla de reacción cruda se filtra a través de un tapón corto de celita y el tapón de celita se lava con MeOH caliente (50 °C) (~ 10 mL). El filtrado resultante se concentra in vacuo. El residuo resultante se diluye con EtOAc (20 ml) y se lava con solución saturada de bicarbonato (ac.), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se concentra in vacuo para proporcionar el producto deseado, 5- [5- amino- 2- (2, 4-difluorofenoxi)fenil]-4 -fiuoro- 1-metilpiridin- 2- ona (75 mg, 90 %). LCMS $(M + H)^+ = 347$. El material se lleva adelante sin ninguna purificación adicional.

Etapa 4: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4-fluoro- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil] etanosulfonamida



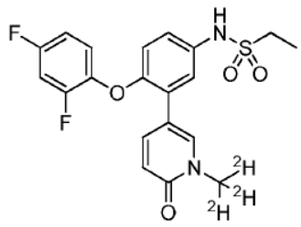
Se agrega en forma de gotas cloruro etilsulfonilo (177 mg, 1.4 mmol) a una solución agitada de 5- [5- amino- 2- (2, 4-difluorofenoxi)fenil]-4 -fluoro- 1-metilpiridin- 2- ona (72 mg, 0.21 mmol) y piridina (50 µL, 0.63 mmol) en diclorometano (500 µL) a 0 °C bajo nitrógeno. Después la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 h, se trata con HCl 1N (3 mL) y se extrae con diclorometano (3 x 10 mL); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel sílice (4 g de ISCO, gradiente 0-10 % MeOH en diclorometano) para proporcionar el producto deseado, N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4-fluoro- 1 -metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]etanosulfonamida (66 mg, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 - 1.26 (m, 3 H), 3.07 - 3.16 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 6.22 - 6.33 (m, 1 H), 6.82 -6.93 (m, 1 H), 7.01 - 7.16 (m, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.38 - 7.49 (m, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 1 H), 9.77 - 9.87 (s, 1 H). LCMS $(M + H)^+ = 439$.

Ejemplo 140: N-[3 -(5- ciclopropil- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



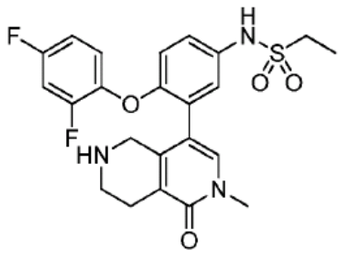
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 122, sustituyendo 3-ciclopropil- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 3-fluoro- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona. LCMS $(M + H)^+$ 461.

Ejemplo 141: N-{4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -[1-(^{2} $^H_3$)metil- 6-oxopiridin-3 -il]fenil} etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 122, sustituyendo 1- ($^2H_3$)metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 3-Fluoro- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona. LCMS $(M + H)^+$ 424.

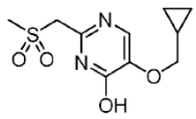
Ejemplo 142: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(2- metil- 1-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahidro-2,6-naftiridin-4 - il)fenil]etanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 127 (240 mg, 0.5 mmol) se hidrogena (50 psi) a temperatura ambiente en EtOH anhidro (30 mL) durante 18 h utilizando PtO_2 (0.1 g). La purificación mediante HPLC preparativo da el compuesto del título (40 mg, 16.7 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (Metanol- d4, 400 MHz) δ 7.36 (s., 1 H), 7.23 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz 1 H), 7.14 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.06-6.96 (m, 2 H), 6.91-6.86 (m, 2 H), 3.83-3.49 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.16-2.89 (m, 2 H), 3.08 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ 476.

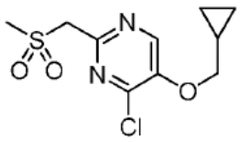
Ejemplo 143: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 5- (ciclopropilmetoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -ol



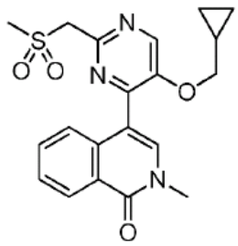
Al compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 1 (5.00 g, 31.6 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C se agrega NaH (1.26 g, 31.6 mmol, 60 % en aceite mineral). Se agrega formiato de etilo (2.57 g, 34.76 mmol) a 0 °C y la mezcla se calienta a 70 °C durante 2 h. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente y se agrega en forma de gotas una solución premezclada de 2- (metilsulfonil)-ethanimidamida (6.44 g 47.4 mmol) y EtONa (4.3 g, 63.2 mmol) en etanol (50mL). La mezcla se calienta a 90 °C durante 12 h, se enfría a temperatura ambiente, y el solvente se retira bajo vacío. Se agrega agua (50 mL) al residuo y el pH se ajusta a 5 con HCl 1M. El precipitado resultante se recolecta y se lava con agua (100 ml), etanol (50 ml) y metanol (30 mL) para dar el compuesto del título (1.9 g, rendimiento: 23.4 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 11.49 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.49 (s, 2 H), 3.63 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 1.14-1.10 (m, 1 H), 0.52- 0.49 (m,2 H), 0.27-0.24 (m, 2 H). LCMS: 259.0 $(M + 1)^+$

Etapa 2: 4-cloro-5 -(ciclopropilmetoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidina



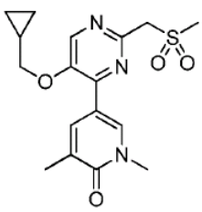
Al compuesto del título de la etapa 1 (1.9 g, 7.36 mmol) en MeCN (30 mL) se agrega Me_4NCl (1.6 g, 14.72 mmol) y $POCl_3$ (6.8 g, 44.16 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante 6 h. Después de concentración bajo vacío, el residuo se somete a tratamiento final de extracción de EA. La trituración con metanol (20 mL) da el compuesto del título (1 g, rendimiento: 49.3 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.60 (s, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 3.85 (d, J = 6.8 H z, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 1.31-1.28 (m, 1 H), 0.70-0.65 (m, 2 H), 0.39-0.36 (m, 2 H). LCMS: 277.1 $(M + 1)^+$

Etapa 3: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -il]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



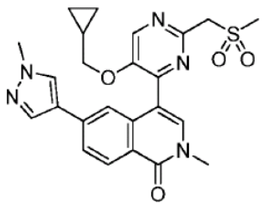
El compuesto del título de etapa 2 (100 mg, 0.36 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 (124 mg, 0.43 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (27 mg, 0.03 mmol) y K_3PO_4 (154 mg, 0.72 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (5 gotas) se purgan con N_2 y se calientan a 70 °C durante 18 h. Después de concentración bajo vacío, el residuo se purifica utilizando la cromatografía de gel de sílice seguido por HPLC preparativo para dar el compuesto del título (61.7 mg, 42.7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.69-7.65(m, 3 H), 7.53(t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.76 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 0.94-0.88 (m, 1 H), 0.35- 0.31 (m, 2 H), 0.10-0.08 (m, 2 H). LCMS: 400.1 $(M + 1)^+$

Ejemplo 144: 5- [5- (ciclopropilmetoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -il]-1,3- dimetilpiridin- 2- ona



El compuesto del título del Ejemplo 143, etapa 2 se hace reaccionar con 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona en una forma similar al Ejemplo 143, etapa 3 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 3.86 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29-1.27 (m, 1 H), 0.72- 0.67 (m, 2 H), 0.39-0.35 (m, 2 H). LCMS: 364.1 $(M + 1)^+$

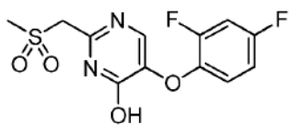
Ejemplo 145: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -il]- 2- metil- 6-(1- metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1-ona



El compuesto del título del Ejemplo 143, etapa 2 se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 46, etapa 2 en una forma similar al Ejemplo 143, etapa 3 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.5 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.85- 3.80 (m, 4 H), 3.57 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 0.88-0.87 (m, 1 H), 0.30-0.25 (m, 2 H), 0.07-0.04 (m, 2 H). LCMS: 480.2 $(M + 1)^+$

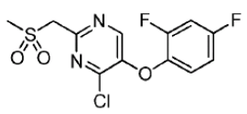
Ejemplo 146: 5- [5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -il]-3 -metoxi- 1- metilpiridin- 2- ona

Etapa 1: 5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -ol



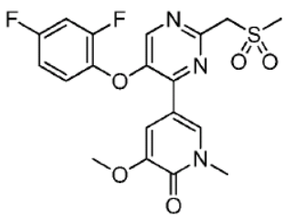
A una suspensión agitada de NaH (960 mg, 24 mmol, 60 % en aceite mineral) en THF anhidro (33 mL) se agrega formiato de etilo (1.8 g, 24.3 mmol) y etil éster de ácido 2- (2, 4-difluorofenoxi)acético (4.3 g, 19.9 mmol) en THF anhidro (10 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 0.5 h y luego se pone en reflujo durante 3 h, se enfría, y se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve en EtOH (50 mL) y se agrega 2- (metilsulfonil)- etanimidamida (3.0 g, 22.1 mmol) y la mezcla se pone en reflujo durante 18 h. Después de concentración bajo vacío, se agrega agua (50 mL) y el pH se ajusta a 5 con ácido acético. Después de tratamiento final de extracción de EA, el residuo se disuelve en EA (20 mL) y se agrega PE (150 mL). El precipitado resultante (3.0 g, crudo) se recolecta como un sólido gris para dar el compuesto del título. LCMS: 317.1 $(M + 1)^+$

Etapa 2: 4-cloro- 5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidina



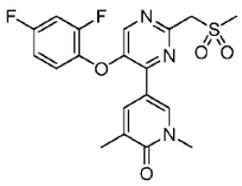
Al compuesto del título de la etapa 1 (3.0 g) y $N(CH_3)_4Cl$ (1.6 g, 14.2 mmol) en MeCN anhidro (30 mL), se agrega en forma de gotas $POCl_3$ (8.7 g, 56.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0.5 h y luego a 70 °C durante 6 h. Después de concentración bajo vacío, se agrega agua y se lleva a cabo tratamiento final de extracción de EA para dar el compuesto del título (3.0 g) como un sólido amarillo claro. LCMS: 335.1 $(M + 1)^+$

Etapa 3: 5- [5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -il]-3 -metoxi- 1 - metilpiridin- 2- ona



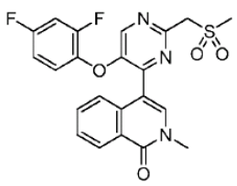
El compuesto del título del Ejemplo 287, etapa 1 se trata con 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar a aquella bosquejada en el Ejemplo 119, etapa 2 para dar 3-metoxi- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil- 1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona que luego se hace reaccionar con el compuesto del título de etapa 2 en una forma similar al Ejemplo 143, etapa 3 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.37 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.60-7.54 (m, 1 H), 7.51-7.45 (m, 1 H), 7.22- 7.18 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H). LCMS: 438.1 $(M + 1)^+$

Ejemplo 147: 5- [5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -il]- 1 ,3-dimetilpiridin- 2- ona



El compuesto del título del Ejemplo 146, etapa 2 se hace reaccionar con 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona en una forma similar al Ejemplo 143, etapa 3 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.60-7.54 (m, 1 H), 7.52- 7.46 (m, 1 H), 7.22- 7.17 (m, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). LCMS: 422.1 $(M + 1)^+$

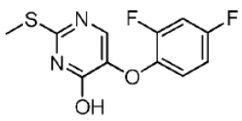
Ejemplo 148: 4-[5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- (metilsulfonilmetil)pirimidin-4 -il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título del Ejemplo 146, etapa 2 se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 en una forma similar al Ejemplo 143, etapa 3 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.69-7.68 (m, 2 H), 7.58-7.54 (m, 1 H), 7.45- 7.34 (m, 2 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H). LCMS: 458.1 $(M + 1)^+$

Ejemplo 149: 5- [5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]-1,3-dimetilpiridin- 2-ona

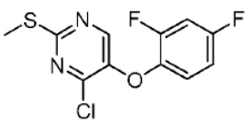
Etapa 1: 5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfanilpirimidin-4 -ol



A una solución de etil éster de ácido 2- (2, 4-difluorofenoxi)acético (8.0 g, 37.01 mmol) y formiato de etilo (4.11 g, 55.51 mmol) en THF seco (200 mL) se agrega NaH (1.55 g, 38.75 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla luego se pone en reflujo durante 2 h. En un matraz separado, se agitan etóxido de sodio (3.02 g, 44.41 mmol) y S-metiltioseudourea hemisulfato (6.17 g, 44.41 mmol) en EtOH (100 mL) a 20 °C durante 2 h y luego la mezcla resultante se agrega a la solución de THF anterior. La mezcla combinada se pone en reflujo durante 12 h. Después de concentración bajo vacío, se agregan agua (20 mL) y HCl (10 mL, 1N acuoso). Los sólidos suspendidos se recolectan y se lavan con agua (50 mL x 3) y EtOH (50 mL x 3) y se secan para dar el compuesto del título (6.0 g, 60.0 % rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 7.84 (s, 1 H), 7.42- 7.34 (m, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 6.95 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H).

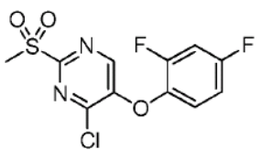
LCMS: 271.1 $(M + 1)^+$

Etapa 2: 4-cloro- 5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfanilpirimidina



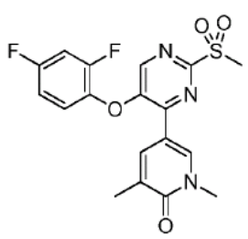
El compuesto del título de la etapa 1 (5.30 g, 19.63 mmol), $POCl_3$ (18.06 g, 117.78 mmol), $(Me)_4NCl$ (3.23 g, 29.47 mmol) en CH_3CN seco (60 mL) se pone en reflujo durante 12 h. La mezcla se vierte en agua helada (50 mL) y se somete a tratamiento final de extracción de EA. La concentración bajo vacío da el compuesto del título impuro (4.0 g), que se lleva a cabo en la siguiente etapa. LCMS: 288.99 $(M + 1)^+$

Etapa 3: 4-cloro- 5- (2, 4-difluorofenoxi) - 2- metilsulfonilpirimidina



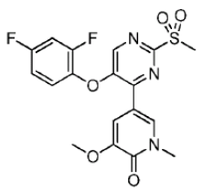
A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (4.60 g, 15.93 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se agrega mCPBA (13.75 g, 79.68 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agita a 20 °C durante 12 h y luego se agrega Na_2SO_3 acuoso saturado (200 mL). El tratamiento final de extracción de EA y la cromatografía de gel de sílice da el compuesto del título (2.0 g, 39.1 % rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (s, 1 H), 7.31-7.27 (m, 1 H), 7.10-7.01 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H). LCMS: 320.8 $(M + 1)^+$

Etapa 4: 5- [5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]-1,3-dimetilpiridin- 2- ona



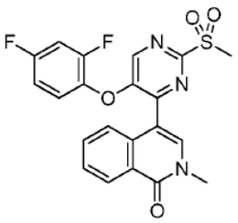
Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (100 mg, 0.31 mmol), 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (93 mg, 0.37 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (23 mg, 0.31 mmol) y K_3PO_4 (199 mg, 0.94 mmol) en dioxano/agua (3 mL/0.5 mL) se purga con N_2 y se calienta a 70 °C durante 12 h. la concentración bajo vacío y la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 3: 1-0:1) seguido por HPLC preparativo da el compuesto del título (45 mg, 35.4 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.57 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.25- 7.24 (m, 1 H), 7.12- 7.07 (m, 1 H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H). LCMS: 407.9 $(M + 1)^+$

Ejemplo 150: 5- [5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]-3 -metoxi- 1- metilpiridin- 2- ona



El compuesto del título del Ejemplo 149, la etapa 3 se hace reaccionar con 3-metoxi- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (véase Ejemplo 146, etapa 3) en una forma similar al Ejemplo 149, etapa 4 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.25- 7.22 (m, 1 H), 7.12- 7.08 (m, 1 H), 7.08-7.04 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H). LCMS: 423.9 $(M + 1)^+$

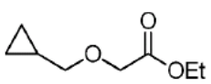
Ejemplo 151: 4-[5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título del Ejemplo 149, etapa 3 se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 en una forma similar al Ejemplo 149, etapa 4 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.68 (s, 3 H), 7.59-7.56 (m, 1 H), 7.14-7.08 (m, 1 H), 7.05- 7.00 (m, 1 H), 6.96-6.92 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H). LCMS: 443.9 $(M + 1)^+$

Ejemplo 152: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(2 -metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin- 2-il]metanosulfonamida

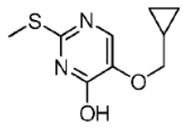
Etapa 1: etil 2- (ciclopropilmetoxi)acetato



Se agrega en forma de gotas etil éster de ácido diazoacético (80.00 g, 0.70 mol) a ciclopropanometanol (60.66 g, 0.84 mol) y $[Rh(Ac_2O)_2]_2$ (3.1 g, 7.02 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (800 mL) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 4 h. El tratamiento final de extracción de CH_2Cl_2 y la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 100: 1-50:1) da el compuesto del título (100 g, 90.4 % rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.23-4.19 (m, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.38-3.36

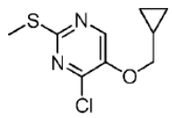
(m, 2 H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.10-1.07 (m, 1 H), 0.57-0.52 (m, 2 H), 0.24-0.20 (m, 2 H).

Etapa 2: 5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfanilpirimidin-4 -ol



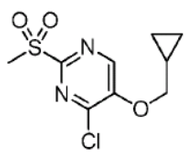
A una suspensión agitada de NaH (35.20 g, 0.88 mol, 60 % en aceite mineral) en THF anhidro (1000 mL) se agrega formiato de etilo (88.80 g, 0.90 mol) y el compuesto del título de la etapa 1 (126.0 g, 0.80 mol) en THF anhidro (100 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas y se pone en reflujo durante 3 h. En un matraz separado, se agitan S-metiltioseudourea hemisulfato (133.44 g, 0.96 mol) y etóxido de sodio (65.28 g, 0.96 mol) en EtOH (200 mL) a temperatura ambiente durante 1 h, después de esto esta mezcla se agrega a la mezcla anterior. Esta mezcla combinada se pone en reflujo durante 15 h, se enfría, y el pH se ajusta a 5 con ácido acético. Después de concentración bajo vacío, la cromatografía de gel de sílice (DCM: MeOH = 50/1~10/1) da el compuesto del título (30.00 g, 17.7 % rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.08 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 3.83-3.80 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.37-1.28 (m, 1 H), 0.65- 0.62 (m, 2 H), 0.37-0.34 (m, 2 H).

Etapa 3: 4-cloro- 5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfanilpirimidina



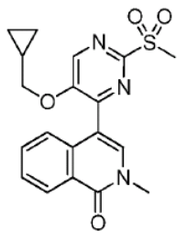
Al compuesto del título de la etapa 2 (29.00 g, 136.79 mmol) y $N(CH_3)_4Cl$ (22.47 g, 205.19 mmol) en MeCN anhidro (300 mL), se agrega $POCl_3$ (123.93 g, 820.74 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y a 70 °C durante 1 h. Después de concentración bajo vacío, el tratamiento final de extracción de EA y la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 50: 1-5: 1) da el compuesto del título (20 g, 63.6 % rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16 (s, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.33-1.28 (m, 1 H), 0.72- 0.70 (m, 2 H), 0.41-0.37 (m, 2 H). LCMS: 230.9 $(M + 1)^+$

Etapa 4: 4-cloro-5 -(ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpirimidina



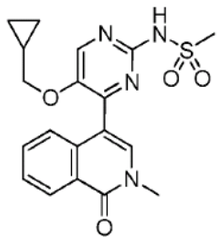
Al compuesto del título de la etapa 3 (19.0 g, 82.60 mmol) en CH_2Cl_2 seco (200 mL) a 0 °C, se agrega m-CPBA (42.62 g, 247.80 mmol) durante 15 min. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega Na_2SO_3 acuoso saturado (100 mL) y se lleva a cabo el tratamiento final de extracción con CH_2Cl_2. La trituración con MTBE (300 mL) da el compuesto del título (17 g, 78.3 % rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.37 (s, 1 H), 4.13 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 1.39-1.35 (m, 1 H), 0.79-0.74 (m, 2 H), 0.49-0.45 (m, 2 H). LCMS: 263.0 $(M + 1)^+$

Etapa 5: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



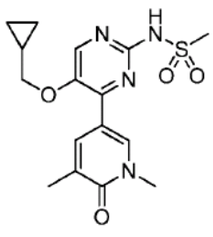
El compuesto del título de la etapa 4 (5.00 g, 19.08 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 (5.98 g, 20.99 mmol), K_3PO_4 (12.13 g, 57.24mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (1.40 g, 1.91 mmol) en dioxano/H_2O (50 mL / 5 mL) se purgan con N_2 y se calientan a 80 °C durante 8 h. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 10/1~1/1) da el compuesto del título (5.01 g, rendimiento: 68 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.53 (s, 2 H), 7.67-7.63 (m, 2 H), 7.57-7.52 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 1.17 (m, 1 H), 0.61 (m, 2 H), 0.30 (m, 2 H). LCMS: 386.1 $(M + 1)^+$

Etapa 6: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(2 -metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin- 2-il]metanosulfonamida



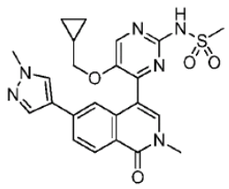
Se agrega hidruro de sodio (0.93 g, 23.37 mmol, 60 % en aceite mineral) a $MeSO_2NH_2$ (2.22 g, 23.37 mmol) en DMF seco (30 mL) a 0 °C durante 15 min. La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h y se agrega el compuesto del título de la etapa 5 (3.00 g, 7.79 mmol). La mezcla se calienta a 60 °C durante 6 h. Después de enfriar, se agrega agua helada y el pH se ajusta a 5 con ácido acético. Los sólidos suspendidos se recolectan y se lavan con MTBE (50 mL) para proporcionar el compuesto del título (3 g, rendimiento: 96.7 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.80 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz , 1 H), 3.87 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 1.12 (m, 1 H), 0.58 (m, 2 H), 0.24 (m, 2 H). LCMS: 401.1 $(M + 1)^+$

Ejemplo 153: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)pirimidin- 2-il]metanosulfonamida



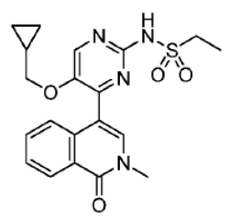
El compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 4 se hace reaccionar con 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5 y el producto resultante se trata con $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 10.97 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.33-1.31 (m, 1 H), 0.63-0.61 (m, 2 H), 0.38-0.37 (m, 2 H). LCMS: 365.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 154: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -[2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)- 1-oxoisoquinolin-4 -il]pirimidin- 2- il]metanosulfonamida



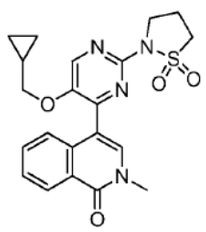
El compuesto del título del Ejemplo 152, la etapa 4 se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 46 etapa 2 en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5 y el producto resultante se trata con $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.15 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 3.95 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 1.00-0.99 (m, 1 H), 0.37-0.32 (m, 2 H), 0.14-0.12 (m, 2 H). LCMS: 481.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 155: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(2 -metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin- 2- il] etanosulfonamida



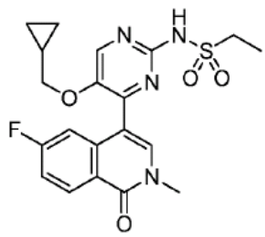
El compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 5 se trata con $EtSO_2NH_2$ en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.00 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (m, 2 H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz , 1 H), 3.86 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.63 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.13 (m, 1 H), 0.57 (m, 2 H), 0.25 (m, 2 H). LCMS: 415.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 156: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- (1, 1-dioxo-1,2- tiazolidin- 2- il)pirimidin-4 -il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



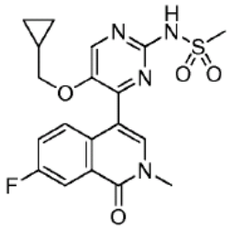
El compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 5 se trata con 1,1-dioxidoisotiazolidina en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.93-3.91 (m, 4 H), 3.59 (s, 3 H), 2.38-2.31 (m, 2 H), 1.06-1.01 (m, 1 H), 0.44-0.39 (m, 2 H), 0.20-0.16 (m, 2 H). LCMS: 427.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 157: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(6-fluoro- 2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin-2- il]etanosulfonamida



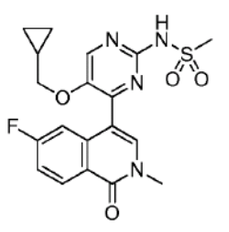
El compuesto del título del Ejemplo 47, etapa 2 se trata con 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2-(tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 89, etapa 1 y el 6-fluoro- 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2-il)isoquinolin- 1-ona resultante se acopla al compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 4 en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5 y el 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2-metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona resultante se trata con $EtSO_2NH_2$ en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 11.04 (brs, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.36 (dd, J_1 = 9.2 Hz, = 2.4 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.65 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.45-7.38 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.48 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.16-1.04 (m, 1 H), 0.50-0.42 (m, 2 H), 0.27-0.20 (m, 2 H). LCMS: 433.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 158: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(7-fluoro- 2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin-2- il]metanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 58, etapa 2 se trata con 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2-(tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 89, etapa 1 y el 7-fluoro- 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2-il)isoquinolin- 1-ona resultante se acopla al compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 4 en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5 y el 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2-metilsulfonilpirimidin-4 -il]-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona resultante se trata con $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 11.15 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.36 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.60 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.44-7.37 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 1.15- 1.03 (m, 1 H), 0.49-0.42 (m, 2 H), 0.26-0.20 (m, 2 H). LCMS: 419.0 $(M + 1)^+$

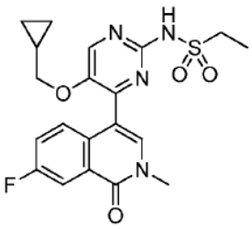
Ejemplo 159: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(6-fluoro- 2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin-2- il]metanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 47, etapa 2 se trata con 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2-(tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo

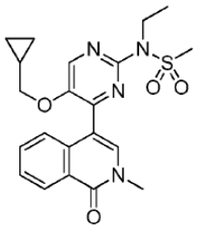
89, etapa 1 y la 6-fluoro- 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona resultante se acopla al compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 4 en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5 y la 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona resultante se trata con $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 11.14 (brs, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.85 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1 H), 7.62- 7.55 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 1.11-0.99 (m, 1 H), 0.47-0.40 (m, 2 H), 0.23-0.16 (m, 2 H). LCMS: 419.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 160: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(7-fluoro- 2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin-2- il]etanosulfonamida



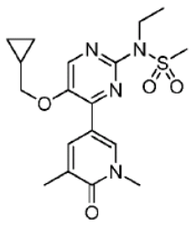
El compuesto del título del Ejemplo 58, etapa 2 se trata con 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2-(tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 89, etapa 1 y la 7-fluoro- 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona resultante se acopla al compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 4 en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5 y la 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona resultante se trata con $EtSO_2NH_2$ en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 8.53 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.69 (dd, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.27-7.23 (m, 1 H), 3.88 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.60 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.16-1.13 (m, 1 H), 0.62- 0.56 (m, 2 H), 0.27-0.26 (m, 2 H). LCMS: 433.2 $(M + 1)^+$

Ejemplo 161: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(2 -metil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin- 2- il] -N-etilmetanosulfonamida



Se agregan yoduro de etilo (95 mg, 0.6 mmol) y K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol) a una solución del compuesto del título del Ejemplo 152 (80 mg, 0.2 mmol) en MeCN (5 mL). Después de reflujo 1 h, la mezcla se enfría, se concentra bajo vacío y se somete a tratamiento final de extracción con CH_2Cl_2. La purificación HPLC da el compuesto del título (13.42 mg, rendimiento: 15.2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.97 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.10-1.07 (m, 1 H), 0.46-0.42 (m, 2 H), 0.24-0.20 (m, 2 H). LCMS: 429.1 $(M + H)^+$

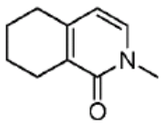
Ejemplo 162: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)pirimidin- 2- il] -N-etilmetanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 153 se trata con yoduro de etilo en una forma similar al Ejemplo 161 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.36-0.42 (m, 2 H) 0.60-0.66 (m, 2 H) 1.25 (t, J = 6.82 Hz, 3 H) 1.29-1.40 (m, 1 H) 2.09 (s, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 3.88 - 4.20 (m, 4 H) 8.13 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H).). LCMS: 393 $(M + H)^+$

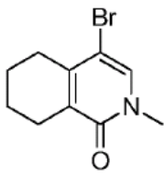
Ejemplo 163: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(2- metil- 1-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin- 4-il)pirimidin- 2- il]metanosulfonamida

Etapa 1: 2- metil-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin- 1-ona



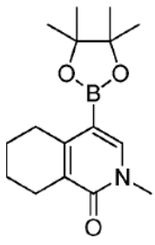
El compuesto del título se prepara a partir de la N-metilación de 5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin-1(2 H)-ona en una forma similar al Ejemplo 47, etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.90 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 2.54-2.45 (m, 4 H), 1.74-1.69 (m, 4 H).

Etapa 2: 4-bromo- 2- metil-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara a partir de la bromación del compuesto del título de la etapa 1 en una forma similar al Ejemplo 47, etapa 2. LCMS: 241.9 $(M + H)^+$

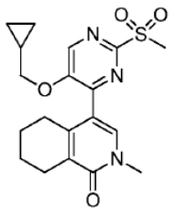
Etapa 3: 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título de la etapa 2 (3.3 g, 13.7 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (6.96 g, 27.4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (400 mg, 0.43 mmol), X-phos (400 mg, 0.84 mmol) y KOAc anhidro (1.02 g, 41.1 mmol) en dioxano anhidro (50 mL) se calienta a 50° C bajo N_2 durante 12 h. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 5:1) da el compuesto del título (1.5 g, rendimiento: 38 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN

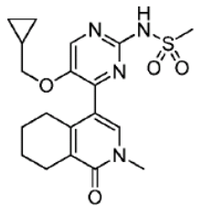
($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.62 (s, 1 H), 5.28 (s, 3 H), 2.82- 2.76 (m, 2 H), 2.55- 2.33 (m, 2 H), 1.72- 1.70 (m, 4 H), 1.31 (s, 12 H). LCMS: 290.0 $(M + H)^+$

Etapa 4: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 2- metil-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin- 1 -ona



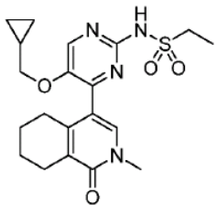
El compuesto del título de la etapa 3 (200 mg, 0.69 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 4 (218 mg, 0.83 mmol), K_3PO_4 (440 mg, 2.07 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (51 mg, 0.7 mmol) en 6: 1 dioxano/agua (7 mL) se purgan con nitrógeno y se calientan a 70 °C durante 8 h. Después de la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1: 1), el compuesto del título (180 mg, rendimiento: 67 %) se obtiene como un sólido amarillo claro. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.42 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 4.04 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.65- 2.62 (m, 2 H), 2.54-2.50 (m, 2 H), 1.80-1.78 (m, 2 H), 1.77-1.67 (m, 2 H), 1.28-1.25 (m, 1 H), 0.73-0.71 (m, 2 H), 0.41-0.38 (m, 2 H).

Etapa 5: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(2- metil- 1-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin-4 -il)pirimidin- 2- il]metanosulfonamida



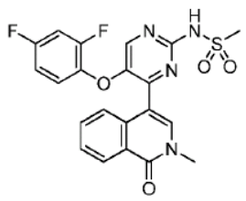
El compuesto del título de la etapa 4 se trata con $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.18 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 3.74 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.60-2.53 (m, 2 H), 2.50-2.46 (m, 2 H), 1.74-1.71 (m, 2 H), 1.64-1.59 (m, 2 H), 1.13-1.10 (m, 1 H), 0.60-0.58 (m, 2 H), 0.25- 0.24 (m, 2 H). LCMS: 405.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 164: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(2- metil- 1-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin-4 -il)pirimidin- 2- il]etanosulfonamida



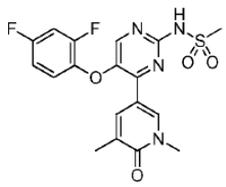
El compuesto del título del Ejemplo 163, etapa 4 se trata con $EtSO_2NH_2$ en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz): δ 8.32 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 3.83 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.30-3.20 (m, 2 H), 2.47-2.41 (m, 4 H), 1.67-1.57 (m, 4 H), 1.19-1.13 (m, 4 H), 0.51-0.49 (m, 2 H), 0.24-0.22 (m, 2 H). LCMS: 419.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 165: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin- 2-il]metanosulfonamida



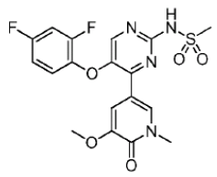
El compuesto del título del Ejemplo 151 se trata con $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 11.50 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.25 (s, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.34-7.28 (m, 1 H), 7.20-7.13 (m, 1 H), 6.90 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H). LCMS: 459.0 (M + 1)$^+$

Ejemplo 166: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)pirimidin- 2-il]metanosulfonamida



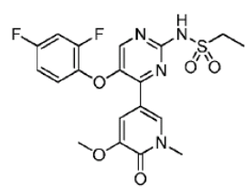
El compuesto del título del Ejemplo 149, etapa 4 se trata con $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.10-8.12 (m, 2 H), 6.98-7.05 (m, 2 H), 6.87-6.92 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H). LCMS: 423.0 (M + 1) $^+$

Ejemplo 167: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(5- metoxi- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)pirimidin- 2-il]metanosulfonamida



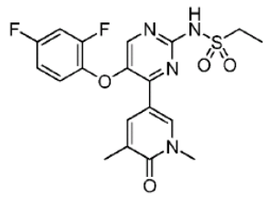
El compuesto del título del Ejemplo 150 se trata con $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 11.37 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.54-7.50 (m, 1 H), 7.28-7.23 (m, 1 H), 7.10-7.06 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H). LCMS: 439.0 (M + 1)$^+$

Ejemplo 168: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(5- metoxi- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)pirimidin- 2-il]etanosulfonamida



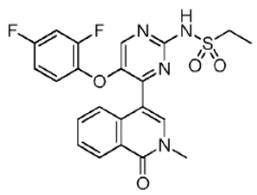
El compuesto del título del Ejemplo 150 se trata con $EtSO_2NH_2$ en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.25- 7.22 (m, 1 H), 7.12- 7.07 (m, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H). LCMS: 423.9 (M + 1) $^+$

Ejemplo 169: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)pirimidin- 2- il] etanosulfonamida



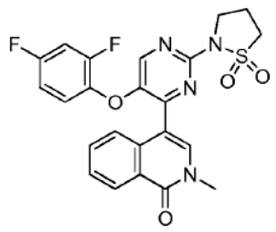
El compuesto del título del Ejemplo 149, etapa 4 se trata con $EtSO_2NH_2$ en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 9.07 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.03-6.97 (m, 1 H), 6.91-6.87 (m, 1 H), 3.66-3.61 (m, 5 H), 2.22 (s, 3 H), 1.44 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 437.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 170: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin- 2- il] etanosulfonamida



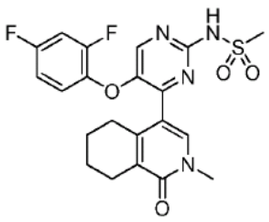
El compuesto del título del Ejemplo 151 se trata con $EtSO_2NH_2$ en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.15 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.71-7.67 (m, 2 H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.92- 6.86 (m, 2 H), 6.79-6.75 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.58 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 473.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 171: 4-[5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- (1, 1 -dioxo- 1 ,2- tiazolidin- 2- il)pirimidin-4 -il]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



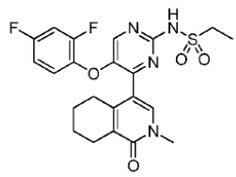
El compuesto del título del Ejemplo 151 se trata con 1,1-dioxidoisotiazolidina en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.31-7.26 (m, 1 H), 7.13-7.07 (m, 1 H), 6.89-6.87 (m, 1 H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 2.40-2.33 (m, 2 H). LCMS: 485.2 $(M + H)^+$

Ejemplo 172: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(2- metil- 1-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin-4 - il)pirimidin- 2- il]metanosulfonamida



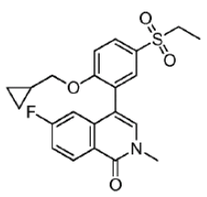
El compuesto del título del Ejemplo 149, etapa 3 se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 163, etapa 3 en una forma similar al Ejemplo 163, etapa 4 y el producto resultante se trata con $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 163, etapa 5 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz): δ 8.16 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 6.90-6.84 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.41-2.29 (m, 4 H), 1.60-1.48 (m, 4 H). LCMS: 463.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 173: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(2- metil- 1-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin-4 - il)pirimidin- 2- il]etanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 149, etapa 3 se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 163, etapa 3 en una forma similar al Ejemplo 163, etapa 4 y la 4-[5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 2- metil-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin- 1-ona resultante se trata con $EtSO_2NH_2$ en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 163, etapa 5 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz): δ 8.38 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.35- 7.31 (m, 1 H), 7.04-6.95 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.30-3.20 (m, 2 H), 2.42- 2.40 (m, 2 H), 2.32- 2.30 (m, 2 H), 1.61-1.51 (m, 4 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 477.1 $(M + H)^+$

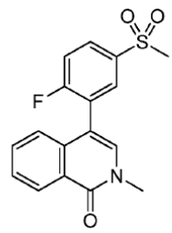
Ejemplo 174: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



Una mezcla de 4-bromo- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona (500.00 mg, 1.95 mmol), 2- [2-(ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano (1.07 g, 2.92 mmol), K_3PO_4 (1.24 g, 5.85 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 g, cat.) en dioxano/H_2O (30 mL / 4 mL) se agita a 70 °C durante 12 hrs bajo Ar. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (PE: EA = 1: 1) para dar un sólido rosa. El sólido rosa se purifica adicionalmente mediante cromatografía de columna (DCM: EA = 4: 1) para proporcionar el compuesto del título (0.13 g, 16 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.54 (brs, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.22- 7.20 (m, 1 H), 7.15- 7.13 (m, 1 H), 7.1 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J1 = 10.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 3.90 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.06 - 1.02 (m, 1 H), 0.50-0.43 (m, 2 H), 0.15- 0.14 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 416.0 $(M + 1)^+$

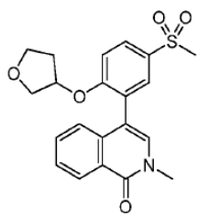
Ejemplo 175: 2- metil-4 -[5- metilsulfonil- 2- (oxolan-3 -iloxi)fenil]isoquinolin- 1-ona

Etapa 1: 4-(2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona



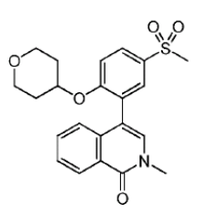
Una mezcla del compuesto 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2-il)isoquinolin- 1-ona (4.1 g, 14.5 mmol), 2- bromo-4 -metilsulfonil- 1-fluorobenceno (3.5 g, 13.8 mmol) se prepara en una forma similar al Ejemplo 79 etapas 1-2, se agita CsF (6.3 g, 41.3 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (1.0 g, 1.38 mmol) en DME (70 mL) y MeOH (35 ml) a 70 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 2: 1~0: 1) para dar el compuesto del título (3.4 g, 74.4 %) como un sólido rojo. LCMS $(M + H)^+$ = 331.9 $(M + 1)^+$

Etapa 2: 2- metil-4 -[5- metilsulfonil- 2- (oxolan-3 -iloxi)fenil]isoquinolin- 1-ona



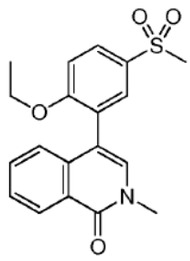
A una solución de oxolan-3 -ol (175.0 mg, 1.99 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agrega NaH (66.0 mg, 1.65 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C y luego se agita a 0 °C durante 0.5 hrs. Se agrega 4-(2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona (110.0 mg, 0.33 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 0.5 h y luego a temperatura ambiente durante 3 hrs. Luego se apaga con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrae con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (40 mL), se secan sobre Na_2SO_4, y se concentran bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (62.0 mg, 39.7 %) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.58-7.51 (m, 2 H), 7.11-7.03 (m, 3 H), 5.01-4.98 (m, 1 H), 3.97 (dd, J_1 = 10.4 Hz, h = 4.8 Hz, 1 H), 3.76-3.70 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.61-3.42 (m, 1 H), 3.1 1 (s, 3 H), 2.18-1.88 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 400.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 176: 2- metil-4 -[5- metilsulfonil- 2- (oxan-4 -iloxi)fenil]isoquinolin- 1-ona



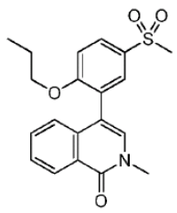
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 175, al sustituir oxan-4 -ol por oxolan-3 -ol en la etapa 2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.63-7.50 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 4.65- 4.61 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.53-3.45 (m, 4 H), 3.11 (s, 3 H), 1.92- 1.88 (m, 2 H), 1.62- 1.54 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 414.1 $(M + 1)^+$

Ejemplo 177: 4-(2- etoxi- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



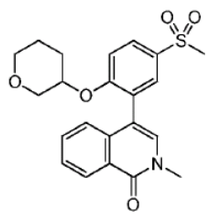
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 175, al sustituir etanol por oxolan-3 -ol en la etapa 2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 4.12- 4.09 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 358.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 178: 2- metil-4 -(5- metilsulfonil- 2- propoxifenil)isoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 175, al sustituir propan-1-ol por oxolan-3 -ol en la etapa 2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.00-3.94 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 1.60-1.52 (m, 2 H), 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 372.0 $(M + 1)^+$

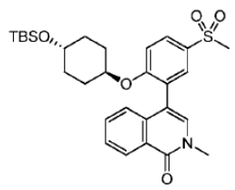
Ejemplo 179: 2- metil-4 -[5- metilsulfonil- 2- (oxan-3 -iloxi)fenil]isoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 175, al sustituir oxan-3 -ol por oxolan-3 -ol en la etapa 2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.12- 7.06 (m, 2 H), 4.43-4.41 (m, 1 H), 3.79-3.78 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.66-3.63 (m, 1 H), 3.39-3.34 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.02-1.93 (m, 2 H), 1.59-1.48 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 414.1 $(M + 1)^+$

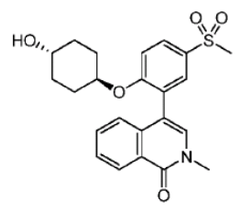
Ejemplo 180: 4-[2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxi- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 4-[2- [4-[tert-butil (dimetil)silil]oxiciclohexil]oxi- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 175, al sustituir trans-4 -[tert-butil (dimetil)silil]oxiciclohexan- 1-ol por oxolan-3 -ol en la etapa 2. LCMS $(M + H)^+$ = 542.2 $(M + 1)^+$

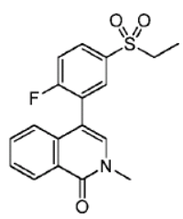
Etapa 2: 4-[2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxi- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (180.0 mg, 0.33 mmol) en MeOH seco (5 mL) y DCM (3 mL) se agrega en forma de gotas HCl/MeOH (0.3 mL, 1.2 mmol, 4M) a 0 °C y luego se agita a temperatura ambiente durante 20 min. TLC muestra que el material se consume completamente. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (130.0 mg, 97.8 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.42- 4.35 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.65- 3.62 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.01-1.89 (m, 2 H), 1.71-1.65 (m, 2 H), 1.36-1.34 (m, 4 H). LCMS $(M + H)^+$ = 428.1 $(M + 1)^+$

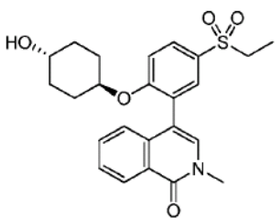
Ejemplo 181: 4-[5- etilsulfonil- 2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxifenil]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 4-[2- [4-[tert-butil (dimetil)silil]oxiciclohexil]oxi- 5- etilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



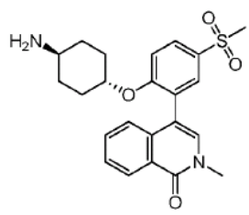
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 175 al sustituir 2- bromo-4 -etilsulfonil- 1-fluorobenceno por 2- bromo-4 -metilsulfonil- 1-fluorobenceno en la etapa 1. LCMS $(M + H)^+$ = 345.9 $(M + 1)^+$

Etapa 2: 4-[5- etilsulfonil- 2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxifenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



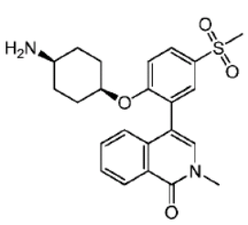
A una solución de trans- 1,4-ciclohexanodiol (504.0 mg, 4.34 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se agrega NaH (139.0 mg, 3.47 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C y luego se agita a 0 °C durante 1 h. Se agrega el compuesto de la etapa 1 (100.0 mg, 0.29 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 0.5 h y luego a temperatura ambiente 18 hrs. Luego se apaga con MeOH (4 mL) y se filtra. El filtrado se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (37.0 mg, 30.0 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 40 MHz) δ 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.43-4.18 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.65- 3.62 (m, 1 H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.00-1.90 (m, 2 H), 1.71-1.65 (m, 2 H), 1.42- 1.30 (m, 7 H). LCMS $(M + H)^+$ = 442.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 182: 4-[2- (trans-4 -aminociclohexil)oxi- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



Una mezcla de 4-(2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona (200 mg, 0.60 mmol), trans-4 -aminociclohexan- 1-ol (278 mg, 2.42 mmol) y CS_2CO_3 (591 mg, 1.81 mmol) en DMSO (4 mL) se agita a 120 °C durante 12 hrs. Se agrega agua (20 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (20 mL), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (103.15 mg, 36.9 %) como su sal de clorhidrato. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.10 (s, 3 H), 7.95 (dd, J_1 = 8.8 Hz, h = 2.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.51-7.49 (m, 3 H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.50-4.44 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 2.95-2.85 (m, 1 H), 2.00-1.94 (m, 2 H), 1.84 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 1.47-1.41 (m, 2 H), 1.20-1.12 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 427.1 $(M + H)^+$

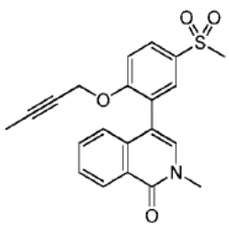
Ejemplo 183: 4- [2- (cis-4 -aminociclohexil)oxi-5 -metilsulfonilfenil] - 2- metilisoquinolin- 1 -ona



Al compuesto cis-4 -aminociclohexan- 1-ol (275 mg, 1.81 mmol) en DMF (3 mL), se agrega NaH (127 mg, 3.17 mmol, 60 % en aceite mineral) en una porción a 0° C. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min, se agrega 4-(2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin-

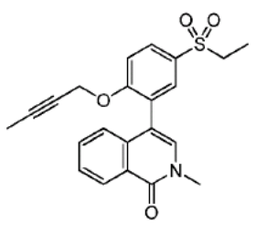
1-ona (150.00 mg, 0.45 mmol) en una porción y la mezcla se agita a 0 °C durante 2 hrs. La reacción se diluye con agua (20 mL) y se extrae con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada (2 x 20 mL), se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título como su sal de clorhidrato (91.01 mg, 47.1 %). ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.00 (s, 3 H), 7.95 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 2.96- 2.94 (m, 1 H), 1.85- 1.82 (m, 1 H), 1.64-1.46 (m, 5 H), 1.32-1.26 (m, 1 H), 1.04-0.98 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 427.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 184: 4-(2- but- 2- inoxi- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 175, al sustituir but- 2-in- 1-ol por oxolan-3 -ol en la etapa 2. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H),7.59-7.50 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.11 (s, 1 H), 1.85 (s, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 382.1 $(M + H)^+$

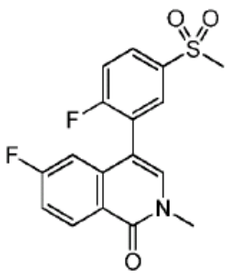
Ejemplo 185: 4-(2- but- 2- inoxi- 5- etilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 181, al sustituir but- 2-in- 1-ol por trans- 1,4-ciclohexanodiol en la etapa 2. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J1 = 8.8 Hz, J2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.85 (s, 3 H), 1.34(t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 396.0 $(M + H)^+$

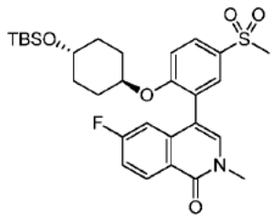
Ejemplo 186: 6-fluoro-4 -[2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxi- 5- metilsulfonilfenil]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 6-fluoro-4 -(2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona



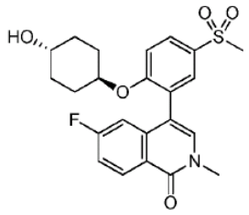
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 174, al sustituir 2- (2-fluoro- 5- metilsulfonilfenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano por 2- [2-(ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano. LCMS $(M + H)^+$ = 349.9 $(M + H)^+$

Etapa 2: 4-[2- [4-[tert-butil (dimetil)silil]oxiciclohexil]oxi- 5- metilsulfonilfenil]- 6-fluoro- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



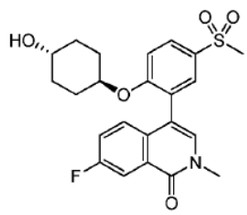
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 180 etapa 1, al sustituir 6-fluoro-4 -(2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona por 4-(2- fluoro- 5-metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona. El producto crudo se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS $(M + H)^+$ = 560.3 $(M + H)^+$

Etapa 3: 6-fluoro-4 -[2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxi- 5- metilsulfonilfenil]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



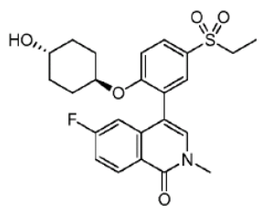
El tert-butil (dimetil)silil éter se desprotege en una forma similar al Ejemplo 180 etapa 2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.53-8.49 (m, 1 H), 7.99 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.21-7.18 (m, 1 H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.78 (dd, J_1 = 10.0 Hz, h = 2.4 Hz, 1 H), 4.46-4.44 (m, 1 H), 3.66-3.65 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H), 2.02- 1.99 (m, 2 H), 1.73-1.71 (m, 2 H), 1.43-1.37 (m, 4 H). LCMS $(M + H)^+$ = 446.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 187: 7-fluoro-4 -[2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxi- 5- metilsulfonilfenil]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 186, al sustituir 4-bromo-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona por 4-bromo- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona en la etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16-8.14 (m, 1 H), 7.99 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.28-7.27 (m, 1 H), 7.18-7.12 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 4.43-4.42 (m, 1 H), 3.67-3.66 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H), 1.98-1.97 (m, 2 H), 1.72- 1.71 (m, 2 H), 1.39-1.32 (m, 4 H). LCMS $(M + H)^+$ = 446.0 $(M + H)^+$

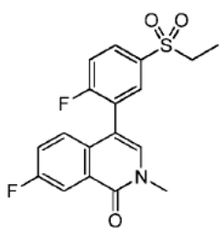
Ejemplo 188: 4-[5- etilsulfonil- 2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxifenil]- 6-fluoro- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 186, al sustituir 2- (5-etilsulfonil- 2- fluorofenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano por 2- (2- fluoro- 5-metilsulfonilfenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano en la etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.53-8.50 (m, 1 H), 7.97-7.94 (m, 1 H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.22- 7.18 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.79-6.76 (m, 1 H), 4.46-4.44 (m, 1 H), 3.70-3.64 (m, 4 H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.00-1.88 (m, 3 H), 1.72- 1.71 (m, 2 H), 1.40-1.30 (m, 7 H). LCMS $(M + H)^+$ = 460.1 $(M + H)^+$

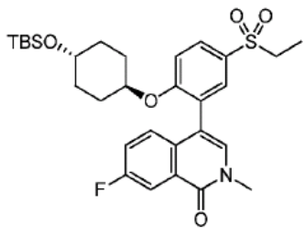
Ejemplo 189: 4-[5- etilsulfonil- 2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxifenil]-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 4-(5- etilsulfonil- 2- fluorofenil)-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona



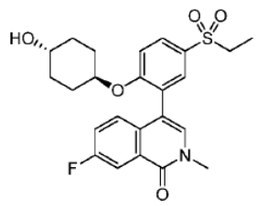
Una mezcla de 4-bromo-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona (100 mg, 0.39 mmol), 2- (5-etilsulfonil- 2- fluorofenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano (148 mg, 0.47 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (29 mg, 0.04 mmol) y K_3PO_4 (207 mg, 0.98 mmol) en dioxano (6 mL) y H_2O (1 mL) se calienta a 70° C durante 18 hrs bajo N_2. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 1: 1) para dar el compuesto 12 (70 mg, rendimiento: 49 %) como un sólido amarillo. LCMS $(M + H)^+$ = 364.1 $(M + H)^+$

Etapa 2: 4-[2- [4-[tert-butil (dimetil)silil]oxiciclohexil]oxi- 5- etilsulfonilfenil]-7 - fluoro- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



A una solución de trans-4 -[tert-butil (dimetil)silil]oxiciclohexan- 1-ol (87 mg, 0.38 mmol) en DMF seco (2 mL) se agrega NaH (15 mg, 0.38 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones bajo N_2 a 0 °C y la mezcla se agita a 20 °C durante 1 h. Luego se agrega el compuesto del título de la etapa 1 (70 mg, 0.19 mmol) y la mezcla se agita a 20 °C durante 4 hrs. La mezcla se apaga con H_2O (5 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para dar el compuesto del título como una goma amarilla (65 mg) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS $(M + H)^+$ = 574.3 $(M + H)^+$

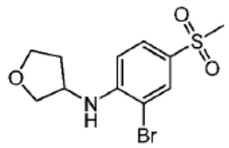
Etapa 3: 4-[5- etilsulfonil- 2- (trans-4 -hidroxiciclohexil)oxifenil]-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



El tert-butil (dimetil)silil éter se desprotege en una forma similar al Ejemplo 180 etapa 2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), δ 7.96 (dd, J_1 = 8.4 Hz, = 2.4 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.32- 7.29 (m, 1 H), 7.18-7.11 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 4.42- 4.42 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.18 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.97-1.88 (m, 3 H), 1.72- 1.71 (m, 2 H), 1.40-1.32 (m, 7 H). LCMS $(M + H)^+$ = 460.1 $(M + H)^+$

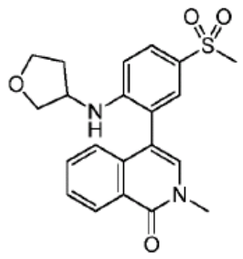
Ejemplo 190: 2- metil-4 -[5- metilsulfonil- 2- (oxolan-3 -ilamino)fenil]isoquinolin- 1-ona

Etapa 1: N-(2- bromo-4 -metilsulfonilfenil)oxolan-3 -amina



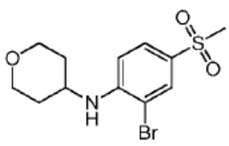
Una mezcla de 2- bromo- 1-fluoro-4 -metilsulfonilbenceno (0.8 g, 3.16 mmol), oxolan-3 -amina (1.38 g, 15.8 mmol) y K_2CO_3 (0.87 g, 6.32 mmol) en DMSO (15 mL) se agita a 100 °C durante 5 hrs. Se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua (50 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (50 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (50 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (PE: EA = 50: 1-3:1) para dar el compuesto del título (0.7 g, rendimiento: 69.16 %). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.23-4.13 (m, 1 H), 4.07-3.98 (m, 2 H), 3.96-3.87 (m, 1 H), 3.83-3.76 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.43-2.32 (m, 1 H), 1.98-1.88 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 320.0 $(M + H)^+$, 322.0

Etapa 2: 2- metil-4 - [5 -metilsulfonil- -(oxolan-3 -ilamino)fenil]isoquinolin- 1 -ona



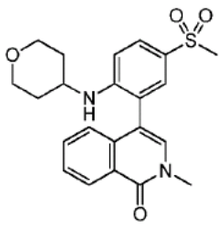
Una mezcla de 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (100 mg, 0.35 mmol), el compuesto de la etapa 1 (102 mg, 0.32 mmol), K_3PO_4 (186 mg, 0.88 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (29 mg, 0.04 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se purga 3 veces con nitrógeno y luego se agita a 70° C durante 18 hrs bajo N_2. La mezcla se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (56.02 mg, rendimiento: 40.1 %) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.64-7.52 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.13-7.08 (m, 1 H), 6.78 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.94-3.86 (m, 1 H), 3.79-3.72 (m, 1 H), 3.72- 3.64 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.58-3.49 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.32- 2.18 (m, 1 H), 1.76-1.63 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 399.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 191: 2- metil-4 -[5- metilsulfonil- 2- (oxan-4 -ilamino)fenil]isoquinolin- 1-ona Etapa 1: N-(2- bromo-4 -metilsulfonilfenil)oxan-4 -amina



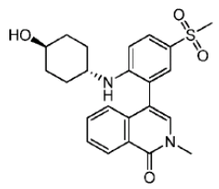
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 190 etapa 1, al sustituir oxan-3 -amina por oxolan-3 -amina. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.08-3.99 (m, 2 H), 3.69-3.60 (m, 1 H), 3.60-3.52 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.10-2.02 (m, 2 H), 1.68-1.55 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 334.0 $(M + H)^+$, 336.0

Etapa 2: 2- metil-4 -[5- metilsulfonil- 2- (oxan-4 -ilamino)fenil]isoquinolin- 1-ona



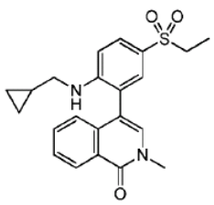
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 190 etapa 2, al sustituir N-(2- bromo-4 -metilsulfonilfenil)oxan-4 -amina por N-(2- bromo-4 -metilsulfonilfenil)oxolan-3 -amina. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.63-7.52 (m, 2 H), 7.16-7.11 (m, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.93-3.82 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.63-3.54 (m, 1 H), 3.51-3.42 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 1.95- 1.87 (m, 2 H), 1.37-1.24 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 413.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 192: 4- [2- [(trans-4 -hidroxiciclohexil)amino] -5 -metilsulfonilfenil] - 2- metilisoquinolin- 1 -ona



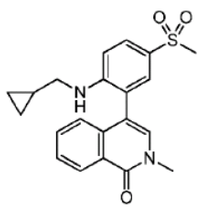
Una mezcla de 4-(2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona (150 mg, 0.45 mmol) y trans-4 -aminociclohexan- 1-ol (417 mg, 3.62 mmol) en NMP (0.2 mL) se calienta durante 20 min a 200-300 °C. El residuo casi marrón frío se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (55.64 mg, 28.8 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 7.15- 7.13 (m, 2 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.91-3.85 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.63-3.55 (m, 1 H), 3.37-3.34 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.04-1.92 (m, 5 H), 1.44-1.35 (m, 2 H), 1.11-1.02 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 427.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 193: 4- [2- (ciclopropilmetilamino)-5 -etilsulfonilfenil] - 2- metilisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 190 etapa 2, al sustituir 2- bromo-N-(ciclopropilmetil)-4 -etilsulfonilanilina por N-(2- bromo-4 -metilsulfonilfenil)oxolan-3 -amina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.61-7.51 (m, 3 H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.32 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.09 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.95- 0.89 (m, 1 H), 0.46-0.38 (m, 2 H), 0.12-0.05 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 397.1 $(M + H)^+$

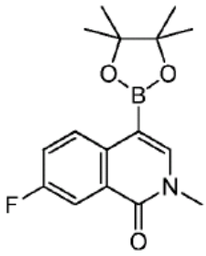
Ejemplo 194: 4- [2- (ciclopropilmetilamino)-5 -metilsulfonilfenil] - 2- metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 190 etapa 2, al sustituir 2- bromo-N-(ciclopropilmetil)-4 -metilsulfonilanilina por N-(2- bromo-4 -metilsulfonilfenil)oxolan-3 -amina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.24-4.23 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 3.03-2.99 (m, 2 H), 0.93-0.91 (m, 1 H), 0.45- 0.37 (m, 2 H), 0.12- 0.054 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 383.1 $(M + H)^+$

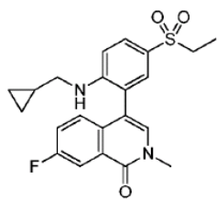
Ejemplo 195: 4-[2- (ciclopropilmetilamino)- 5- etilsulfonilfenil]-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin-1 -ona

Etapa 1: 7-fluoro- 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona



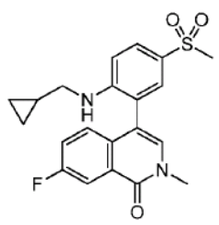
Una mezcla del compuesto 4-bromo-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1-ona (1.2 g, 4.69 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.38 g, 9.37 mmol), AcOK (1.38 g, 14.07 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (429 mg, 0.47 mmol) y X-phos (224 mg, 0.47 mmol) en dioxano (20 mL) se agita a 70 °C durante 18 hrs bajo N_2. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (0.8 g, rendimiento: 56.3 %).^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42- 7.35 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 1.38 (s, 12 H). LCMS $(M + H)^+$ = 304.1 $(M + H)^+$

Etapa 2: 4-[2- (ciclopropilmetilamino)- 5- etilsulfonilfenil]-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



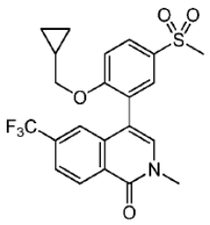
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 193, al sustituir 7-fluoro-2- metil-4 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1 -ona por 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.38-7.29 (m, 1 H), 7.21-7.13 (m, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.01 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.99-0.85 (m, 1 H), 0.51-0.36 (m, 2 H), 0.17-0.02 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 415.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 196: 4-[2- (ciclopropilmetilamino)- 5- metilsulfonilfenil]-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin-1 -ona



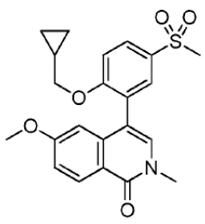
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 195, al sustituir 2- bromo-N-(ciclopropilmetil)-4 -metilsulfonilanilina por 2- bromo-N-(ciclopropilmetil)-4 -etilsulfonilanilina en la etapa 2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.19 (dd, J_1 = 9.2 Hz, = 2.8 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.37 - 7.30 (m, 1 H), 7.18 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 4.8 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 3.01 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 0.98 - 0.84 (m, 1 H), 0.51 - 0.37 (m, 2 H), 0.16 - 0.02 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 401.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 197: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metil- 6-(trifluorometoxi)isoquinolin- 1 -ona



Una mezcla de 4-bromo- 2- metil- 6-(trifluorometil)isoquinolin- 1-ona (40 mg, 0.13 mmol), 2-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano (46 mg, 0.13 mmol), K_3PO_4 (68 mg, 0.33 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 0.01 mmol) en dioxano (0.9 mL) y H_2O (0.09 mL) se desgasifica con N_2 durante diez minutos y luego se agita a 60 °C durante 1.6 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (5 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice de fase normal para dar el compuesto del título (27 mg, 46 %). ^1H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.51 (d, J_1 = 8.4 Hz, 1 H), 8.0 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 2.5 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 0.90 (m, 1 H), 0.31 (m, 2 H), 0.09 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 452.2

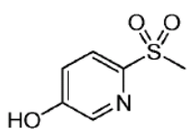
Ejemplo 198: 4-(2- (ciclopropilmetoxi)- 5- (metilsulfonil)fenil)- 6-metoxi- 2- metilisoquinolin-1 (2 H)-ona



El compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 2 (30 mg, 0.075 mmol) en N,N-dimetilacetamida se trata con exceso 25 % de metóxido de sodio en metanol y se calienta a 85 °C hasta que se completa. La cromatografía de gel de sílice (40-80 % de EA en hexano durante 8 min, luego isocrático) da el compuesto del título 23 mg, 0.056 mmol, 74 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.06-0.20 (m., 2 H) 0.27-0.43 (m, 2 H) 0.83 - 1.05 (m, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.53 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.83 - 4.16 (m, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 7.04 - 7.20 (m, 1 H) 7.36 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.96 (d, J = 6.82 Hz, 1 H) 8.23 (d, J = 8.59 Hz, 1 H). LCMS: 414 $(M + H)^+$

Ejemplo 199: 4-[3 -(ciclopropilmetoxi)- 6-metilsulfonilpiridin- 2- il]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona

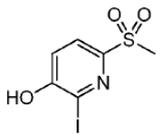
Etapa 1: 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol

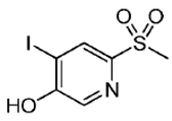


Una mezcla de 6-cloropiridin-3 -ol (2.00 g, 15.44 mmol), $MeSO_2Na$ (2.36 g, 23.16 mmol), CuI (882.16 mg, 4.63 mmol), L-prolina (533.28 mg, 4.63 mmol), y K_2CO_3 (640.19 mg, 4.63 mmol) en DMSO (20 mL) se cargan en un tubo de microondas. El tubo sellado se calienta a 140 °C durante 3 hrs bajo microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega agua (100 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (1.2 g, 44.8 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (Metanol-

d4, 400 MHz) δ 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H).

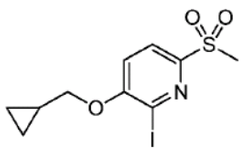
Etapa 2: 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol y 4- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol





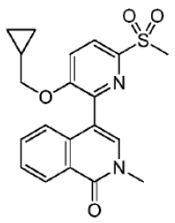
Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (3.0 g, 17.34 mmol), I_2 (6.6 g, 26.01 mmol), $NaHCO_3$ (2.2 g, 26.20 mmol) y KI (0.72 g, 4.34 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (30 mL) se agita a 60 °C durante 18 hrs. Se agrega agua (100 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar 4- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol (700.0 mg) y 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol (700.0 mg). 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.08 (brs, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.19 (s, 3 H). 4- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.0 (brs, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 3.20 (s, 3 H).

Etapa 3: 3-(ciclopropilmetoxi)- 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridina



Una mezcla de 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol (500.0 mg, 1.67 mmol), bromometilciclopropano (248.4 mg, 1.84 mmol) y K_2CO_3 (461.3 mg, 33.4 mmol) en ACN (15 mL) se agita a 80 °C durante 4 hrs. Se agrega agua (30 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (30 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título (500.0 mg, 84.8 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 1.36-1.22 (m, 1 H), 0.69-0.57 (m, 2 H), 0.43-0.37 (m, 2 H). LCMS: 354.0 $(M + 1)^+$

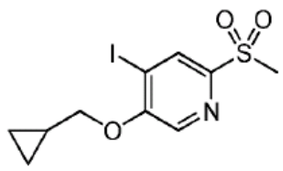
Etapa 4:



Una mezcla de 3-(ciclopropilmetoxi)- 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridina (140.0 mg, 0.40 mmol), 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (136.5 mg, 0.48 mmol), K_3PO_4 (252.7 mg, 1.19 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (29.2 mg, 0.04 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se agita a 70 °C durante 18 hrs bajo N_2. La mezcla se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (81.0 mg, 53.1 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.33 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.67 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 1.10-0.98 (m, 1 H), 0.45- 0.37 (m, 2 H), 0.23-0.17 (m, 2 H). LCMS: 385.1 $(M + 1)^+$

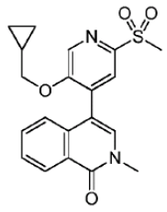
Ejemplo 200: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpiridin-4 -il]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 5- (ciclopropilmetoxi)-4 - yodo- 2- metilsulfonilpiridina



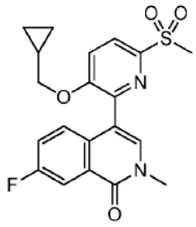
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 199 Etapa 3, al sustituir 4- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol por 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.35 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 4.20 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 1.36-1.25 (m, 1 H), 0.67-0.58 (m, 2 H), 0.44-0.37 (m, 2 H). LCMS: 354.0 $(M + 1)^+$

Etapa 2: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpiridin-4 -il]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



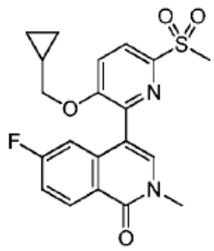
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 199 Etapa 4, al sustituir 5- (ciclopropilmetoxi)-4 - yodo- 2- metilsulfonilpiridina por 3-(ciclopropilmetoxi)- 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.70-7.66 (m, 2 H), 7.57-7.54 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.12 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 1.05- 0.92 (m, 1 H), 0.43-0.27 (m, 2 H), 0.18-0.10 (m, 2 H). LCMS: 385.1 $(M + 1)^+$

Ejemplo 201: 4-[3 -(ciclopropilmetoxi)- 6-metilsulfonilpiridin- 2- il]-7 -fluoro- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



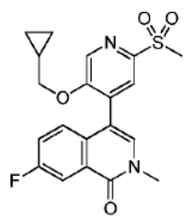
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 199 Etapa 4, al sustituir 7-fluoro- 2- metil-4 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1 -ona por 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.65- 7.45 (m, 2 H), 4.01 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 1.11-0.98 (m, 1 H), 0.48-0.35 (m, 2 H), 0.27-0.15 (m, 2 H). LCMS: 403.1 $(M + 1)^+$

Ejemplo 202: 4-[3 -(ciclopropilmetoxi)- 6-metilsulfonilpiridin- 2- il]- 6-fluoro- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



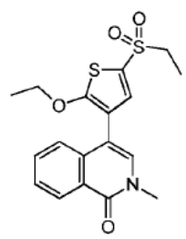
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 199 Etapa 4, al sustituir 6-fluoro- 2- metil-4 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1 -ona por 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.37 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.45- 7.36 (td, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J_1 = 10.8 Hz, = 2.4 Hz, 1 H), 4.03 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 1.15-1.03 (m, 1 H), 0.48-0.39 (m, 2 H), 0.28-0.20 (m, 2 H). LCMS: 403.1 $(M + 1)^+$

Ejemplo 203: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpiridin-4 -il]-7 -fluoro- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



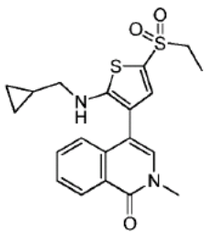
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 200 Etapa 2, al sustituir 7-fluoro- 2- metil-4 -(4,4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1 -ona por 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.62- 7.55 (td, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J_1 = 9.2 Hz, h = 5.2 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 1.11-0.99 (m, 1 H), 0.46-0.39 (m, 2 H), 0.24-0.18 (m, 2 H). LCMS: 403.2 $(M + 1)^+$

Ejemplo 204: 4-(2- etoxi- 5- etilsulfoniltiofen-3 -il)- 2- metilisoquinolin- 1-ona



Una mezcla de 3-bromo- 2- etoxi- 5- etilsulfoniltiofeno (18.0 mg, 0.06 mmol), 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (24 mg, 0.08 mmol), K_3PO_4 (42 mg, 0.20 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg, 0.008 mmol) en dioxano (0.5 mL) y H_2O (0.05 mL) se agita a 60 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción luego se vierte sobre agua (6 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice de fase normal para dar el compuesto del título (10.5 mg, 46 %). ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 1.24 (m, 6 H). LCMS: 378.05 $(M + 1)^+$

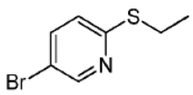
Ejemplo 205: 4-[2- (ciclopropilmetilamino)- 5- etilsulfoniltiofen-3 -il]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 204, al sustituir 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)- 5- etilsulfoniltiofen- 2- amina por 3-bromo- 2- etoxi- 5- etilsulfoniltiofeno. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.53 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.5 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 1.20 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 3 H), 1.05 (m, 1 H), 0.43 (m, 2 H), 0.18 (m, 2 H). LCMS: 403.1 (M + 1)+

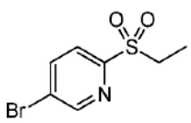
Ejemplo 206: 4-[3 -(ciclopropilmetoxi)- 6-etilsulfonilpiridin- 2- il]- 2- metilisoquinolin- 1-ona

Etapa 1: 5- bromo- 2- etilsulfanilpiridina



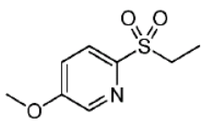
A una solución de 2,5- dibromopiridina (25 g, 105.5 mmol) en DMSO anhidro (50 mL) a temperatura ambiente se agrega NaSEt (13.3 g, 158.3 mmol) en una porción. La mezcla se agita durante 18 hrs. Luego se diluye con agua (500 mL) y se extrae con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan mediante solución salina y se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (PE: EA = 20: 1-10:1) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo claro (21 g rendimiento: 91.3 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.49 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 0.4 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1 H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.38 (t, 3 H). LCMS: 217.8 (M + 1)+; 219.8

Etapa 2: 5- bromo- 2- etilsulfonilpiridina



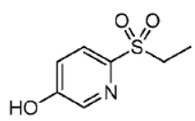
A una solución del compuesto del título de la Etapa 1 (21 g, 96.3 mmol) en DCM (200 mL) se agrega m-CPBA (58.2 g, 289 mmol, 85 % de pureza) lentamente a 0 °C y luego se agita a 20 °C durante 3 hrs. La mezcla de reacción se apaga con Na_2SO_3 acuoso saturado (200 mL) y luego se extrae con DCM (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con $NaHCO_3$ acuosa saturada (200 mL), agua (200 mL), y solución salina (200 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar 22 g del compuesto del título crudo (~ 90 % de pureza) como un sólido blanco que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz), 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 249.8 (M + 1)+; 251.8

Etapa 3: 2- etilsulfonil- 5- metoxipiridina



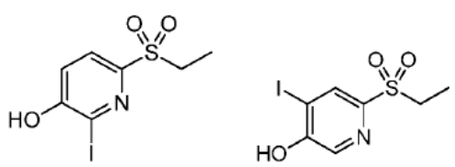
A una solución del compuesto del título de la Etapa 2 (21 g, 84 mmol) en MeOH (150 mL) se agrega MeONa (11.3 g, 210 mmol). La mezcla se pone en reflujo durante 5 horas. Luego se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El residuo se tritura con isopropil éter y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.5 g, rendimiento, 23 % dos etapas.) como aceite amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz 1 H), 7.37 (dd, Ji h = 2.8 Hz, 1 H), 3.97 (s, 1 H), 3.38 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

Etapa 4: 6-etilsulfonilpiridin-3 -ol



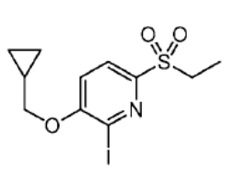
El compuesto del título de la Etapa 3 (4.5 g, 22.4 mmol) y clorhidrato de piridinio (26 g, 224 mmol) se calienta a 160 °C durante 4 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (100 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (200 mL), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título (3 g, 72 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ: 8.87 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 3.82 (q, J = 7.2 Hz, 2 H),1.72 (t, J = 7.2 Hz,3 H). LCMS: 187.9 $(M + 1)^+$

Etapa 5: 6-etilsulfonil- 2- yodopiridin-3 -ol y 6-etilsulfonil-4 - yodopiridin-3 -ol



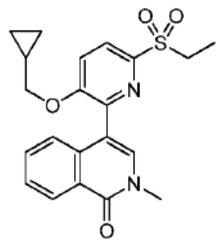
A una solución del compuesto del título de la etapa 4 (3 g, 16 mmol) en una mezcla de THF (20 mL) y H_2O (20 mL) se agrega KI (662 mg, 4 mmol) y yodo (6.1 g, 24 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calienta a 60 °C durante otras 17 horas. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida para retirar el THF. La mezcla se diluye con agua (100 mL) y se extrae con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar 6-etilsulfonil- 2- yodopiridin-3 -ol y 6-etilsulfonil-4 - yodopiridin-3 -ol como sólidos blancos. 6-etilsulfonil- 2- yodopiridin-3 -ol: ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.30 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz 3 H). LCMS: 313.8 $(M + 1)^+$; 6-etilsulfonil-4 - yodopiridin-3 -ol: ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.23 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 3.31 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, sobrepuesto con el pico de solvente), 1.10 (t, J = 7.2 Hz 3 H). LCMS: 313.8 $(M + 1)^+$

Etapa 6: 3-(ciclopropilmetoxi)- 6-etolsulfonil- 2- yodopiridina



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 199 Etapa 3, al sustituir 6-etilsulfonil- 2- yodopiridin-3 -ol por 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz 1 H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz 2 H), 3.40 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.38-1.26 (m, 4 H), 0.77-0.73 (m, 2 H), 0.49-0.46 (m, 2 H). LCMS: 367.8 $(M + 1)^+$

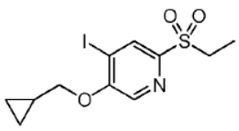
Etapa 7: 4-[3 -(ciclopropilmetoxi)- 6-etilsulfonilpiridin- 2- il]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



A una solución del compuesto del título de la etapa 6 (45 mg, 0.12 mmol) y 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (50 mg, 0.16 mmol) en dioxano (2.5 mL) y H_2O (0.5 mL) se agrega $Pd(dppf)Cl_2$ (9 mg, 0.013 mmol) y K_3PO_4 (86 mg, 0.4 mmol) en una porción a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agita durante 12 horas a 90 °C bajo N2. Se agrega agua (15 mL) y la mezcla se extrae con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (16 mg, rendimiento: 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz 1 H), 7.61-7.56 (m, 1 H), 7.53-7.49 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz 1 H), 3.92 (d, J = 7.2 Hz 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.41 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.33 (t, 3 H), 1.08-1.02 (m, 1 H), 0.54-0.48 (m, 2 H), 0.22- 0.21 (m, 2 H). LCMS: 399.1 $(M + 1)^+$

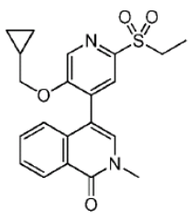
Ejemplo 207: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- etilsulfonilpiridin-4 -il]- 2- metilisoquinolin- 1-ona

Etapa 1: 5- (ciclopropilmetoxi)- 2- etilsulfonil-4 - yodopiridina



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 199 Etapa 3, al sustituir 6-etilsulfonil-4 - yodopiridin-3 -ol por 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridin-3 -ol. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.48 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 4.12 (d, J = 6.8 Hz 2 H), 3.37 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.39-1.27 (m, 4 H), 0.76-0.73 (m, 2 H), 0.48-0.46 (m, 2 H). LCMS: 367.8 $(M + 1)^+$

Etapa 2: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- etilsulfonilpiridin-4 -il]- 2- metilisoquinolin- 1-ona

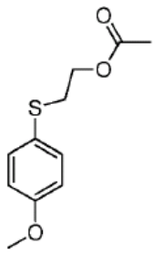


El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 206 Etapa 7, al sustituir 6-etilsulfonil-4 - yodopiridin-3 -ol por 3-(ciclopropilmetoxi)- 6-etilsulfonil- 2- yodopiridina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.54-8.52 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.63-7.58 (m, 1 H), 7.56-7.52 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz 1 H), 4.01 (d, J = 7.2 Hz 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.44

(q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.36 (t, 3 H), 1.09-1.05 (m, 1 H), 0.50-0.48 (m, 2 H), 0.19-0.18 (m, 2 H). LCMS: 399.1 $(M + 1)^+$

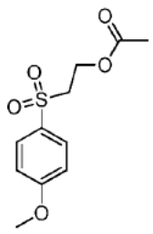
Ejemplo 208: 4-[5- (2- hidroxietilsulfonil)- 2- metoxifenil]- 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 -il)isoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 2- (4-metoxifenil)sulfaniletil acetato



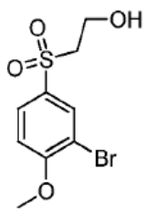
Se agitan 4-metoxibenceno- 1-tiol (15.7 g, 0.11 mol), 2- bromoacetato de etilo (18.8 g, 0.11 mol), y K_2CO_3 (46.6 g, 0.34mol) en acetona (200 mL) a temperatura ambiente durante 12 h. Luego la mezcla se filtra. Después del tratamiento final de extracción con CH_2Cl_2 y cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1:0 ~ 10: 1) se obtiene el compuesto del título (21.1 g, 83.3 %) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 2 H), 6.86 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 2 H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.02 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.03 (s, 3 H). LCMS: 139.0 $(M-87)^+$

Etapa 2: 2- (4-metoxifenil)sulfonilacetato de etilo



Se agrega m-CPBA (80.3 g, 467 mmol) al compuesto del título de la etapa 1 (21.1 g, 93.4 mmol) en CH_2Cl_2 (500 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla se somete a tratamiento final de extracción con CH_2Cl_2 & cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1:0 ~ 1:1) para dar el compuesto del título (20.0 g, 83.3 %) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.85 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 2 H), 7.04 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 2 H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.89 (s, 3 H). LCMS: 280.9 $(M+Na)^+$

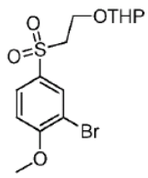
Etapa 3: 2- (3-bromo-4 -metoxifenil)sulfoniletanol



Se agrega en forma de gotas Br_2 (25 g, 155.0 mmol) durante 30 min al compuesto del título de la etapa 2 (8.0 g, 31.0 mmol) en ácido acético (100 mL) a 0° C. La mezcla se calienta a 50° C durante 12 h. Se agrega Na_2SO_3 acuoso (200 mL) y el pH se ajusta a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se somete a tratamiento final de extracción de EA y

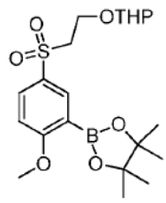
cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1:0 ~ 1: 1) para dar el compuesto del título (2.7 g, 27.3 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.05- 4.00 (m, 5 H), 3.34-3.67 (m, 3 H). LCMS: 316.9, 318.9 (M + Na) $^+$

Etapa 4: 2- [2- (3-bromo-4 -metoxifenil)sulfoniletoxi]oxano



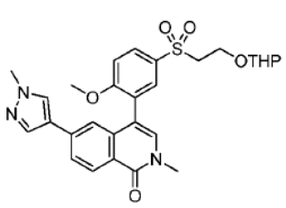
Al compuesto del título de la etapa 3 (1.0 g, 3.4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agrega 3,4-dihidro-2 H-piran (1.4 g, 17.0 mmol) seguido por p-toluenosulfonato piridinio (64.6 mg, 0.34 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente 12 h, la mezcla se somete a tratamiento final de extracción con CH_2Cl_2 & cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1:0 - 5: 1) para dar el compuesto del título (1.1 g, 85.6 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J_1 = 4.0 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 4.09-4.03(m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.84-3.79 (m, 1 H), 3.79-3.74 (m, 1 H), 3.50-3.46(m, 1 H), 3.45- 3.42 (m, 2 H), 1.58-1.37 (m, 6 H). LCMS: 401.0, 403.0 $(M+Na)^+$.

Etapa 5: 2- [2- metoxi- 5- [2- (oxan- 2- iloxi)etilsulfonil]fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano



El compuesto del título de la etapa 4 (700 mg, 1.8 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (938 mg, 3.6mmol) $Pd(dppf)Cl_2$ (263 mg, 0.36 mmol) y AcOK (1.05 g,10.8 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) se agita a 70 °C durante 12 H. Después de cromatografía de columna de gel de sílice (PE: EA = 1:0 ~ 1:1) el compuesto del título (300 mg, 39.2 %) se obtiene como un aceite amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.52 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 4.08-4.01 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.82- 3.74 (m, 2 H), 3.43(t, J = 2.4 Hz, 2 H), 1.58-1.42 (m, 6 H), 1.35 (s, 12 H). LCMS: 343.0 $(M+H-THP)^+$.

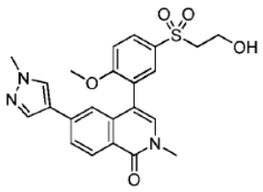
Etapa 6: 4-[2- metoxi- 5- [2- (oxan- 2- iloxi)etilsulfonil]fenil]- 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 -il)isoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título de la etapa 5 (325 mg, 0.76 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 41, etapa 2 (201 mg, 0.64 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (66 mg, 0.08 mmol) y AcOK (125 mg, 1.28 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se calienta a 70 °C durante 12 h. Después de cromatografía de columna de gel de sílice (PE: EA = 5: 1-0: 1) se obtiene el compuesto del

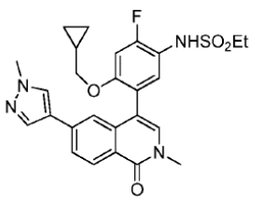
título (80 mg, 23.6 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H) , 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) ,7.58-7.69 (m, 2 H), 7.14-7.18 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 4.50 (t, J = 4.4 Hz, 2 H), 4.06-4.15 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.84-3.90 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.71-3.80 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.41-3.47(m, 1 H), 1.25- 1.67 (m, 6 H). LCMS: 538.2 $(M + H)^+$; 454.1 (M + H- THP) $^+$.

Etapa 7: 4-[5- (2- hidroxietilsulfonil)- 2- metoxifenil]- 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1 -ona



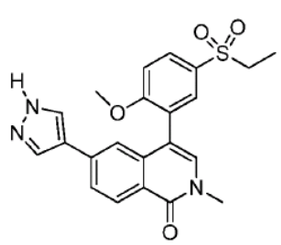
El compuesto del título de la etapa 6 (80 mg, 0.15 mmol) y p-toluenosulfonato piridinio (59 mg, 0.31 mmol) en DCM (2 mL) se agitan a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la purificación mediante TLC preparativo (DCM: MeOH = 10: 1), se obtiene el compuesto del título (16.47 mg, 24.4 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J_1 = 8.8 Hz, h = 2.4 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.59-7.62 (m, 2 H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.03-4.11 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.16(t, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.72 (t, J = 6.4 Hz, 1 H). LCMS: 454.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 209: N-[4-(ciclopropilmetoxi)- 2- fluoro- 5- [2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)- 1-oxoisoquinolin-4 -il]fenil]etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en 4 etapas en una forma similar como el Ejemplo 86 excepto que el alcóxido de ciclopropilmetanol se sustituye por metóxido de sodio en la etapa 1. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 9.46 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.27-7.25 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.97-3.96 (m, 2 H, sobrepuesto con el pico de solvente), 3.85 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.13-3.07 (m, 2 H), 1.30-1.26 (m, 2 H), 0.91-0.90 (m, 1 H), 0.27-0.22 (m, 2 H), 0.04-0.09 (m, 2 H). LCMS: 511.1 (M + 1) $^+$

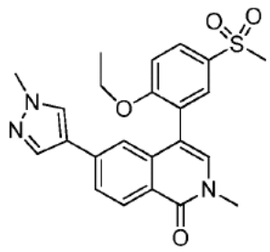
Ejemplo 210: 4-(5- etilsulfonil- 2- metoxifenil)- 2- metil- 6-(1 H-pirazol-4 - il)isoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 79 utilizando 4-(tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)- 1 H-pirazol en lugar de 1-metil-4 -(tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan- 2- il)- 1 H-pirazol. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H),

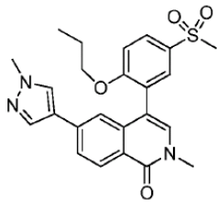
8.02 (s, 2 H), 7.97-8.00 (m, 1 H), 7.75- 7.79 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.31 (q, J = 7.2, 2 H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 424.0 (M + 1) $^+$

Ejemplo 211: 4-(2- etoxi- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metil- 6-(1 -metilpirazol-4 - il)isoquinolin- 1 -ona



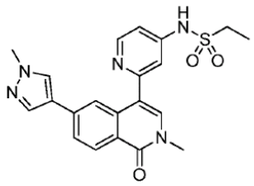
Se prepara 2- (2- etoxi- 5- metanosulfonilfenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 90, etapa 1 y se acopla al compuesto del título del Ejemplo 41, etapa 2 en una forma similar al Ejemplo 90, etapa 2 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.06-8.02(m, 1 H), 7.89 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 438.1 (M + 1) $^+$

Ejemplo 212: 2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)-4 -(5- metilsulfonil- 2- propoxifenil)isoquinolin- 1 -ona



Se prepara 2- (5- metanosulfonil- 2- propoxifenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 90, etapa 1 y se acopla al compuesto del título del Ejemplo 41, etapa 2 en una forma similar al Ejemplo 90, etapa 2 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.02 (s, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.00 (m, 2 H) 3.93 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 1.56 (m, 2 H), 0.65 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 452.0 (M + 1) $^+$

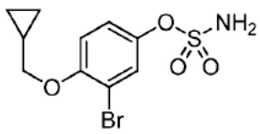
Ejemplo 213: N-[2- [2- metil- 6-(1-metilpirazol-4 - il)- 1-oxoisoquinolin-4 -il]piridin-4 -il] etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara después que 2- cloropiridin-4 -amina se sulfonila con cloruro etanosulfonilo y el producto resultante se acopla al compuesto del título del Ejemplo 46, etapa 2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.65 (brs, 1 H), 8.56 (s, 1 H),8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.01-7.73 (m, 4 H), 7.37 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 424.0 (M + 1) $^+$

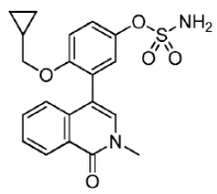
Ejemplo 214: [4-(ciclopropilmetoxi)-3 -(2- metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)fenil] sulfamato

Etapa 1: [3 -bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)fenil] sulfamato



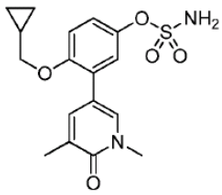
Se agitan 3-bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)fenol (970 mg, 4.0 mmol) y cloruro sulfamoilo (1.95 g, 16.0 mmol) en DMA (15 mL) a temperatura ambiente durante 5 h. El tratamiento final de extracción de EA y agua da el compuesto del título (1.0 g, rendimiento: 78.0 %) que se obtiene sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J_1 = 8.8 Hz, = 2.8 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.89 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.35- 1.25 (m, 1 H), 0.70-0.63 (m, 2 H), 0.43-0.36 (m, 2 H). LCMS: 322.0 (M + 1) $^+$.

Etapa 2: [4-(ciclopropilmetoxi)-3 - -metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)fenil] sulfamato



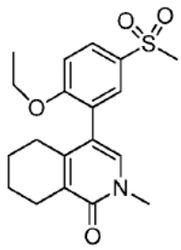
El compuesto del título de la etapa 1 (300 mg, 0.935 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 (293 mg, 1.028 mmol), K_3PO_4 (595 mg, 2.805 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se calienta a 70 °C durante 18 h bajo N_2 después de esto se descubre que el grupo sulfamoilo se ha divido en fenol. La purificación HPLC da el fenol (59 mg, 0.184 mmol) que de nuevo se trata con cloruro sulfamoilo (100 mg, 0.87 mmol) en DMA (3 mL) en una forma similar a la etapa 1. HPLC preparativo da el compuesto del título (64.21 mg, rendimiento: 87.02 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.82- 3.73 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 1.03-1.90 (m, 1 H), 0.45- 0.32 (m, 2 H), 0.13-0.03 (m, 2 H). LCMS: 401.0 (M + 1) $^+$

Ejemplo 215: [4-(ciclopropilmetoxi)-3 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil] sulfamato



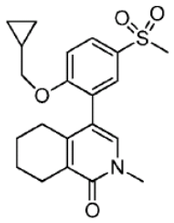
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 214, etapa 2 excepto que 1 ,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-2(1 H)-piridinona se sustituye por el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.23-7.18 (m, 2 H), 6.92- 6.87 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.25- 1.17 (m, 1 H), 0.66-0.59 (m, 1 H), 0.36-0.29 (m, 1 H). LCMS: 365.1 (M + 1) $^+$

Ejemplo 216: 4-(2- etoxi- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metil-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin- 1-ona



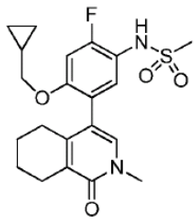
Se prepara 2- bromo- 1-etoxi-4 -metanosulfonilbenceno en una forma similar comoel Ejemplo 46, etapa 1 excepto que yodoetano se sustituye por (clorometil)ciclopropano. El compuesto del título del Ejemplo 163, etapa 3 y 2- se hacen reaccionar bromo- 1-etoxi-4 -metanosulfonilbenceno en una forma similar como en el Ejemplo 89, etapa 2 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.92 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.70-2.60 (m, 2 H), 2.33-2.18 (m, 2 H), 1.65- 1.61 (m, 4 H), 1.45- 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 362.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 217: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metil-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin- 1 -ona



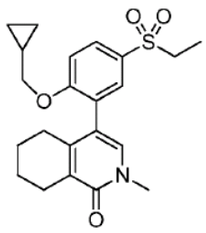
El compuesto del título del Ejemplo 163, etapa 3 y 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -metilsulfonilbenceno se hacen reaccionar en una forma similar como en el Ejemplo 89, etapa 2 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.92 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.92-3.87 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.70-2.60 (m, 2 H), 2.40-2.30 (m, 2 H), 1.77-1.64 (m, 4 H), 1.21-1.17 (m, 1 H), 0.63-0.61 (m, 2 H), 0.29-0.27 (m, 2 H). LCMS: 388.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 218: N-[4-(ciclopropilmetoxi)- 2- fluoro- 5- (2- metil- 1-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin-4 - il)fenil]metanosulfonamida



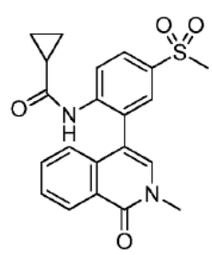
Se prepara N-[5- bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)- 2- fluorofenil]metanosulfonamida en 3 etapas en una forma similar como el Ejemplo 86 excepto que el alcóxido de ciclopropilmetanol se sustituye por metóxido de sodio en la etapa 1 y cloruro metanosulfonilo se sustituye por cloruro etanosulfonilo en la etapa 3. El compuesto del título del Ejemplo 163, etapa 3 y N-[5- bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)- 2- fluorofenil]metanosulfonamida se hacen reaccionar en una forma similar como en el Ejemplo 89, etapa 2 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 3.76-3.75 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 2.70-2.60 (m, 2 H), 2.36-2.17 (m, 2 H), 1.80-1.70 (m, 2 H), 1.69-1.64 (m, 2 H), 1.20-1.10 (m, 1 H), 0.60-0.50 (m, 2 H), 0.27-0.25 (m, 2 H). LCMS: 421.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 219: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 2- metil-5, 6, 7, 8- tetrahidroisoquinolin- 1 -ona



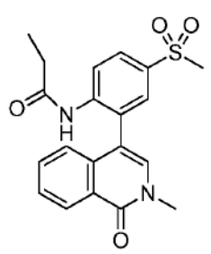
Se prepara 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -(etanosulfonil)benceno en una forma similar como el Ejemplo 79, etapa 3 excepto que el alcóxido de ciclopropilmetanol se sustituye por metóxido de sodio. El compuesto del título del Ejemplo 163, etapa 3 y 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -(etanosulfonil)benceno se hacen reaccionar en una forma similar como en el Ejemplo 89, etapa 2 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz): δ 7.83 (dd, J_1 = 8.8 Hz, = 2.4 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.02- 3.90 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.29-3.23 (m, 2 H), 2.49-2.44 (m, 4 H), 1.61-1.50 (m, 4 H), 1.15- 1.08 (m, 5 H), 0.53-0.51 (m, 2 H), 0.29-0.27 (m, 2 H). LCMS: 402.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 220: N- [2- (2 -metil- 1-oxoisoquinolin-4 -il)-4 –metilsulfonilfenil]ciclopropanocarboxamida



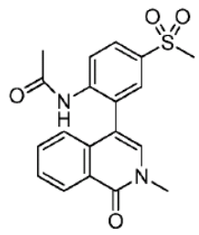
Se acopla 2- bromo -4 -metanosulfonilanilina al compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 en una forma similar al Ejemplo 89, etapa 2. El producto resultante se hace reaccionar con cloruro ciclopropanocarbonilo utilizando diisopropiletilamina en THF para preparar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.38 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 3 H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.25 (m, 3 H), 1.64 (brs, 1 H), 0.52 - 0.75 (m, 4 H). LCMS: 397.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 221: N-[2- (2 -metil- 1 –oxoisoquinolin-4 - il)-4 -metilsulfonilfenil]propanamida



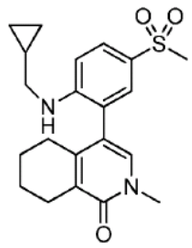
El compuesto del título se prepara en la misma forma como el Ejemplo 220 excepto que cloruro propanoilo se sustituye por cloruro ciclopropanocarbonilo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.55- 7.65 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.01-7.20 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 2.00-2.21 (m, 2 H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 385.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 222: N-[2- (2 -metil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)-4 -metilsulfonilfenil]acetamida



El compuesto del título se prepara en la misma forma como el Ejemplo 220 excepto que cloruro acetilo se sustituye por cloruro ciclopropanocarbonilo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.62- 7.67 (m, 1 H), 7.57-7.62 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H),7.07-7.10 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H). LCMS: 371.0 (M + 1) +

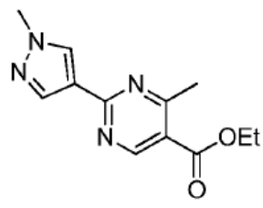
Ejemplo 223: 4-[2- (ciclopropilmetilamino)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metil-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin- 1 -ona



El compuesto sulfonilo del Ejemplo 194 se acopla como se describe en el Ejemplo 163 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.89 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.04-3.02 (m, 5 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 2.26-2.24 (m, 2 H), 1.78-1.76 (m, 2 H), 1.75- 1.74 (m, 2 H), 1.05- 1.02 (m, 1 H), 0.58-0.54 (m, 2 H), 0.23-0.21 (m, 2 H). LCMS: 387.0 $(M + H)^+$

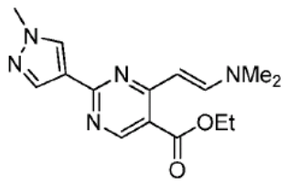
Ejemplo 224: 8-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metil- 2- (1 -metilpirazol-4 - il)pirido [4, 3 -d]pirimidin-5 -ona

Etapa 1: etil 4-metil- 2- (1-metilpirazol-4 - il)pirimidina- 5- carboxilato

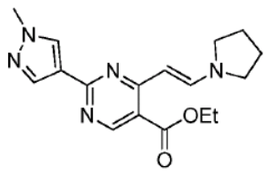


Se calienta etil 2- cloro-4 -metilpirimidina- 5- carboxilato (1.0 g, 5.0 mmol), 1-metil-4 -(tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)- 1 H-pirazol (1.24 g, 6.0 mmol), K_3PO_4 (3.18 mg, 15.0 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg) en dioxano (15 mL) y H_2O (3 mL) a 120 °C durante 18 h bajo N_2. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 3: 1 a 1: 1) da el compuesto del título (72 mg, rendimiento: 32.0 %).^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.08 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H),1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 247.1 $(M + 1)^+$.

Etapa 2: etil 4-[(E)- 2- (dimetilamino)etenil]- 2- (1-metilpirazol-4 - il)pirimidina- 5- carboxilato y etil 2- (1-metilpirazol-4 - il)-4 -[(E)- 2- pirrolidin- 1-iletenil]pirimidina-5 -carboxilato

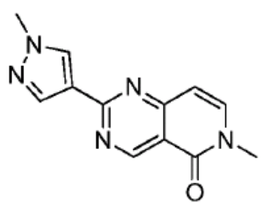


y



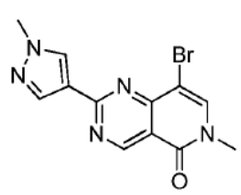
El compuesto del título de la etapa 1 (800 mg, 3.22 mmol), DMF-DMA (15.0 mL) y pirrolidina (3.0 mL) se calienta a 120° C durante 5 h. El tratamiento de extracción con EA da una mezcla del compuesto del título (500 mg, -70:30 mediante LCMS) que se realizan sin purificación. LCMS: 328.1 (M + 1) $^{+}$.

Etapa 3: 6-metil- 2- (1-metilpirazol-4 - il)pirido[4, 3-d]pirimidin- 5- ona



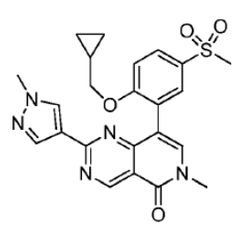
La mezcla del compuesto de los títulos de la etapa 2 (500 mg) se trata con metilamina etanólica (15 mL, 30 % de CH_3NH_2 en EtOH) y se calienta a 80 °C durante 5 h. Después de concentración, los sólidos resultantes se trituran con hexano (10 mL) y se recolecta para dar el compuesto del título (220 mg, 55.0 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.57 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H). LCMS: 242.0 (M + 1) $^{+}$.

Etapa 4: 8-bromo- 6-metil- 2- (1-metilpirazol-4 - il)pirido[4, 3-d]pirimidin- 5- ona



El compuesto del título de la etapa 3 (220 mg, 0.912 mmol) y Br_2 (146 mg, 0.912 mmol) en HOAc (15 mL) se agitan a temperatura ambiente durante 2 h. Se agrega agua (150 mL), y el sólido resultante se recolecta y se tritura con DCM: PE = 10: 1 (10 mL) para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 69.0 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.54 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H).

Etapa 5: 8-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metil- 2- (1-metilpirazol-4 - il)pirido [4, 3 -d]pirimidin-5 -ona



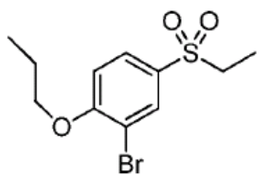
El compuesto del título de la etapa 4 (200 mg, 0.627 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1 (266 mg, 0.752 mmol), K_3PO_4 (400 mg, 1.881 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se calienta a 70 °C durante 18 h bajo N_2. Después de HPLC preparativo, el compuesto del título (104.5 mg, 35.8 %) se obtiene como un sólido

casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.64 (s, 1 H), 8.24-8.18 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.91(d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 1.13-1.01 (m, 1 H), 0.54-0.44 (m, 2 H), 0.21-0.14 (m, 1 H).

LCMS: 466.1 $(M + 1)^+$

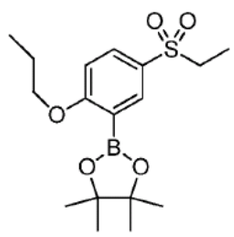
Ejemplo 225: 8-(5- etilsulfonil- 2- propoxifenil)- 6-metil- 2- (1-metilpirazol-4 - il)pirido [4, 3 - d]pirimidin-5 -ona

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



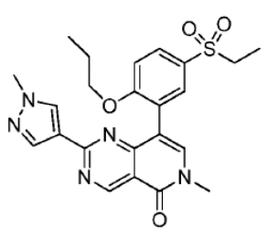
A una solución de n-propanol (224 mg, 3.74 mmol) en THF (10 mL) se agrega NaH (112 mg, 2.80 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0° C. Después de agitación a 0° C durante 30 min, se agrega 2- bromo-4 -(etanosulfonil)- 1-fluorobenceno (500 mg, 1.87 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La adición de NH_4Cl saturado (10 mL) seguido por tratamiento final de extracción de EA da el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 52.3 %) que se lleva a cabo directamente.

Etapa 2: 2- (5- etilsulfonil- 2- propoxifenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano



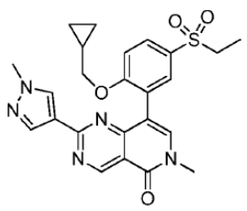
El compuesto del título de la etapa 1 (300 mg, 0.98 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (622 mg, 2.45 mmol), KOAc (288 mg, 2.94 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0.10 mmol), y X-Phos (62 mg, 0.13 mmol) en dioxano (5 mL) se purgan con Ar y se calientan a 70° C durante 12 h. El tratamiento final de extracción con CH_2Cl_2 y la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 20: 1-5: 1) da el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 57.7 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.13 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.02 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.89 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.36-1.25 (m, 15 H), 1.12 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS: 272.9 $(M + 1)^+$.

Etapa 3: 8-(5- etilsulfonil- 2- propoxifenil)- 6-metil- 2- (1-metilpirazol-4 - il)pirido[4, 3-d]pirimidin-5 -ona



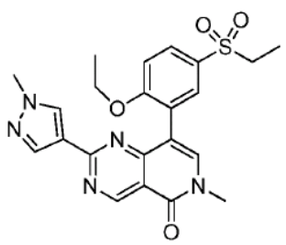
El compuesto del título de la etapa 2 (60 mg, 0.17 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 224, etapa 4 (64 mg, 0.20 mmol), K_3PO_4 (108 mg, 0.51 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0.02 mmol) en dioxano (8 mL) se purgan con N_2 y se calienta a 70 °C durante 18 h. El tratamiento final de extracción con CH_2Cl_2y HPLC preparativo da el compuesto del título (66.11 mg, rendimiento: 83.3 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.64 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.03-3.95 (m, 5 H), 3.67 (s, 3 H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.67-1.60 (m, 2 H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 468.2 $(M + 1)^+$

Ejemplo 226: 8-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metil- 2- (1 -metilpirazol-4 - il)pirido [4, 3 -d]pirimidin-5 -ona



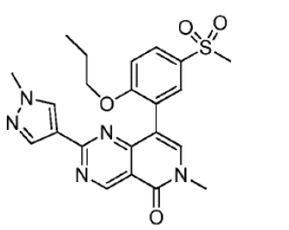
El compuesto del título se prepara en tres etapas en una forma similar como el Ejemplo 225 excepto que ciclopropilmetanol se sustituye por n-propanol en la etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.64 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.92 (dd, J_1 = 8.4 Hz, h = 2.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.90 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.08-1.06 (m, 1 H), 0.52- 0.47 (m, 2 H), 0.21-0.17 (m, 2 H). LCMS: 480.2 $(M + H)^+$

Ejemplo 227: 8-(2- etoxi- 5- etilsulfonilfenil)- 6-metil- 2- (1-metilpirazol-4 - il)pirido [4, 3 -d]pirimidin-5 -ona



El compuesto del título se prepara en tres etapas en una forma similar como el Ejemplo 225 excepto que etanol se sustituye por n-propanol en la etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.64 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.81 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS: 454.1 $(M + H)^+$

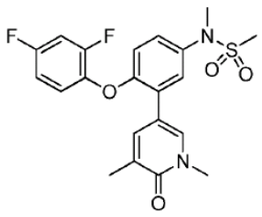
Ejemplo 228: 8-(2- etoxi- 5- etilsulfonilfenil)- 6-metil- 2- (1-metilpirazol-4 - il)pirido [4, 3 -d]pirimidin-5 -ona



Se prepara 2- bromo-4 -metilsulfonil- 1-propoxibenceno en una forma similar como el Ejemplo 46, etapa 1 excepto que 1-cloropropano se sustituye por (clorometil)ciclopropano y el producto resultante se utiliza para preparar 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (5- metilsulfonil- 2-

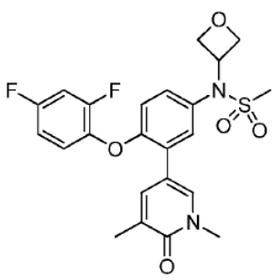
propoxifenil)-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 225, etapa 2 que luego se utiliza para preparar el compuesto del título en una forma similar como el Ejemplo 225, etapa 3. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.64 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.99 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 1.67-1.61 (m, 2 H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 454.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 229: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]-N-metilmetanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 102 (56 mg, 0.13 mmol) en DMF (0.2 mL) se trata con NaH (60 % de dispersión en aceite, 6 mg, 0.16 mmol). Después de aproximadamente 15 min, se agrega yoduro de metilo (0.012 mL, 0.2 mmol). Después que se completa la reacción, la cromatografía de gel de sílice da el compuesto del título (55mg, 0.13 mmol) como un sólido color crema. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.96 - 2.17 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 6.82 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 7.21 - 7.40 (m, 3 H) 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.82 (d, J = 2.53 Hz, 1 H) LCMS $(M + H)^+$ 435

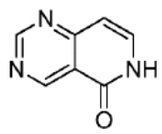
Ejemplo 230: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]-N-(oxetan-3 -il)metanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 102 (46 mg, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (150 mg, 0.46 mmol), KI (10 mg, 0.06 mmol) y oxetan-3 -il 4-metilbencenosulfonato (30 mg, 0.13 mmol) en DMF (0.9 mL) se ponen en microondas a 130 °C durante 2 H. Se agregan oxetan-3 -il 4-metilbencenosulfonato adicional (65 mg, 0.29 mmol) y Cs_2CO_3 (126 mg, 0.39 mmol) y se reanuda microondas a 130 °C durante 2 H más. La mezcla se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EA) para dar el compuesto del título (20 mg, 0.04 mmol) como sólidos crema en 38 % de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.50 (s, 3 H) 4.41 (t, J = 6.82 Hz, 2 H) 4.58 (t, J = 6.95 Hz, 2 H) 5.30 (quin, J = 7.01 Hz, 1 H) 6.83 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 7.06 - 7.20 (m, 1 H) 7.22 - 7.35 (m, 2 H) 7.39 (d, J = 2.53 Hz, 1 H) 7.43 - 7.57 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.83 (d, J = 2.27 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ 477

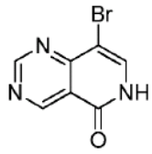
Ejemplo 231: 8- [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 6-metilpirido [4, 3 -d]pirimidin-5- ona

Etapa 1: 6H-pirido[4 3-d]pirimidin- 5- ona



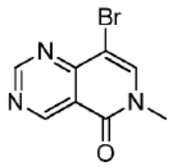
Bajo N_2, se calientan 3-oxobutanoato de etilo (40.12 g, 0.31mol) y 1, 3, 5- triazina (25.00 g, 0.31 mol) en EtOH seco (90 mL) a 80° C durante 2 h y se agrega EtONa (8.39 g, 0.12 mol) y se continua el calentamiento a 80° C durante 18 h. La mezcla se concentra y se agrega agua (300 mL). La acidificación con HCl concentrado (50 mL) resulta en un precipitado que se recolecta y se lava con acetona fría (20 mL) y se seca bajo vacío para dar el compuesto del título (1.20 g, rendimiento: 2.6 %) como un sólido marrón. ^{1}H RMN: (DMSO- d_6, 400 MHz) δ: 11.92 (brs, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 7.72 (dd, J_1 = 7.6 Hz, j2 = 6.4 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1 H).

Etapa 2: 8-bromo-6H-pirido[4, 3-d]pirimidin- 5- ona



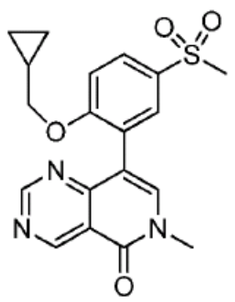
Al compuesto del título de la etapa 1 (200 mg, 1.36 mmol) en DMF (20 mL) se agrega NBS (242 mg, 1.36 mmol) a 0° C. La mezcla resultante se agita a 15 °C durante 2 h y luego se concentra y se trata con acetona (20 mL). El sólido resultante se recolecta para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento: 71.6 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN: (DMSO- d_6, 400 MHz) δ: 12.25 (brs, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 9.42 (s, H), 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 1 H).

Etapa 3: 8-bromo- 6-metilpirido[4, 3-d]pirimidin- 5- ona



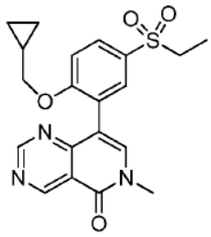
Se agrega hidruro de sodio (21 mg, 0.53 mmol, 60 % en aceite mineral) al compuesto del título de la etapa 2 (100 mg, 0.44 mmol) en DMF (10 mL) a 0° C. Después de agitación 0.5h, se agrega Mel (126 mg, 0.88 mmol) y se continúa la agitación a 0° C durante 2 H. Siguiendo el tratamiento de extracción con EA, el compuesto del título (80 mg, rendimiento: 75.3 %) se obtiene como un sólido amarillo. ^{1}H RMN: (DMSO- d_6, 400 MHz) δ: 9.47 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 3.54 (s, 3 H). LCMS: 240.0, 242.0 $(M + H)^+$.

Etapa 4: 8-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilpirido[4, 3-d]pirimidin-5 -ona



El compuesto del título de la etapa 3 (100 mg, 0.42 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1 (147 mg, 0.42 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (62 mg, 0.08 mmol), K_3PO_4 (221 mg, 1.04 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (0.5 mL) se purga con N_2 y se calienta a 100 °C durante 18 h. Siguiendo el tratamiento final de extracción coon CH_2Cl_2, la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 2: 1-0: 1) y HPLC preparativo, se obtiene el compuesto del título (54.57 mg, rendimiento: 34.2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN: (DMSO- d_6, 400 MHz) δ: 9.54 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.93 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 0.94-0.92 (m, 1 H), 0.35- 0.30 (m, 2 H), 0.10-0.06 (m, 2 H). LCMS: 386.0 $(M + H)^+$

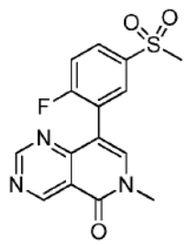
Ejemplo 232: 8-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metilpirido[4, 3-d]pirimidin-5 -ona



Se hace reaccionar 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano como se prepara en el Ejemplo 226 con el compuesto del título de 231, etapa 3 en una forma similar al 231, etapa 4 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN: (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 9.54 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.88 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.92 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.27 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.94-0.93 (m, 1 H), 0.34-0.32 (m, 2 H), 0.10-0.08 (m, 2 H). LCMS: 400.0 $(M + H)^+$

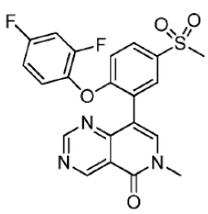
Ejemplo 233: 8-[2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilpirido[4, 3-d]pirimidin-5 -ona

Etapa 1: 8-(2- fluoro- 5- metilsulfonilphen l)- 6-metilpirido[4, 3-d]pirimidin- 5- ona



Se sustituye 2- bromo- 1-fluoro-4 -metilsulfonilbenceno por el compuesto del título del Ejemplo 225, etapa 1 y se convierte a 2- (2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 225, etapa 2 y luego se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 231, etapa 3 en una forma similar al Ejemplo 231, etapa 4. LCMS: 333.9 $(M + H)^+$.

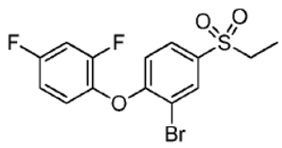
Etapa 2: 8-[2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilpirido[4, 3-d]pirimidin-5 -ona



El compuesto del título de la etapa 2 (60 mg, crudo), 2, 4-difluorofenol (35 mg, 0.27 mmol) y Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol) en DMSO (2 mL) se calienta a 100° C durante 12 h. El tratamiento final de extracción de EA y HPLC preparativo da el compuesto del título (10.04 mg, rendimiento: 13.6 % para las dos etapas) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.73 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.19-7.17 (m, 1 H), 6.97-6.89 (m, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H). LCMS: 444.1 $(M + H)^+$

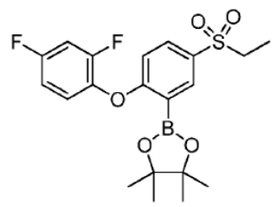
Ejemplo 234: 8-[2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metilpirido[4, 3-d]pirimidin-5 -ona

Etapa 1: 1-(2- bromo-4 -etilsulfonilfenoxi)-2, 4-difluorobenceno



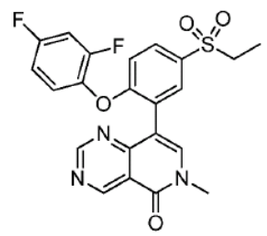
Se calientan 2- bromo- 1-fluoro-4 -etilsulfonilbenceno (130 mg, 0.49 mmol), 2, 4-difluorofenol (78 mg, 0.60 mmol) y Cs_2CO_3 (478 mg, 1.47 mmol) en DMSO (5 mL) a 100° C durante 12 h. El tratamiento final de extracción de EA da el compuesto del título (150 mg, rendimiento: 80.5 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), δ 7.75 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 7.22- 7.16 (m, 1 H), 7.06-6.95 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 395.8 $(M+NH_4)^+$.

Etapa 2: 2- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano



El compuesto del título de la etapa 1 se sustituye por el compuesto del título del Ejemplo 225, etapa 1 y se hace reaccionar en una forma similar como el Ejemplo 225, etapa 2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), δ 7.95 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.55- 7.50 (m, 1 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 7.16-7.12 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.32 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.26 (s, 12 H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 342.8 (M + H) (ácido borónico libre) $^+$

Etapa 3: 8-[2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metilpirido[4, 3-d]pirimidin-5 -ona

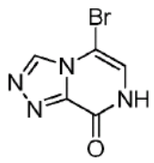


El compuesto del título de la etapa 2 se sustituye por el compuesto del título del Ejemplo 225, etapa 2 y el compuesto del título del Ejemplo 231, etapa 3 se sustituye por el compuesto del título del Ejemplo 224, etapa 4 y se hace reaccionar en una forma similar

como el Ejemplo 225, etapa 3. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.60 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.32- 7.25 (m, 1 H), 7.15- 7.09 (m, 1 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.27 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 458.0 $(M + H)^+$

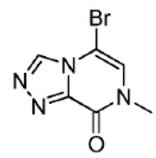
Ejemplo 235: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-7 -metil- [1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]pirazin-8 -ona

Etapa 1: 5- bromo-7H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]pirazin-8 -ona



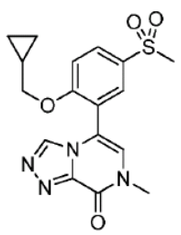
A una solución de 5- bromo-8 -metoxi-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]pirazina (Borchardt WO2011/112766) (500 mg, 2.18 mmol) en HOAc (3 mL) se agrega HCl (1 N, 5.00 mL). La mezcla se calienta a 110° C durante 4 h y se concentra para dar el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 85 %) como un sólido amarillo que se obtiene sin purificación. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz): δ 11.78 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1 H). LCMS: 214.9 $(M + H)^+$

Etapa 2: 5- bromo-7 -metil-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]pirazin-8 -ona



A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (400 mg, 1.86 mmol) en DMF (4 mL) se agrega NaH (149 mg, 3.72 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agita a 20 °C durante 1 h, y se agrega yoduro de metilo (792 mg, 5.58 mmol). Después de agitación a 20 °C durante 5 h, se agrega agua. El tratamiento final de extracción con cloruro de metileno: 2- propanol (10: 1) da el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 47 %) como un sólido amarillo claro que se obtiene sin purificación. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz): δ 9.26 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 3.42 (s, 3 H). LCMS: 228.9 $(M + H)^+$

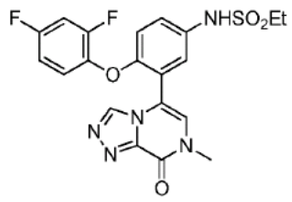
Etapa 3: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-7 -metil-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]pirazin-8 -ona



El compuesto del título de la etapa 2 (40 mg, 0.175 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1(62 mg, 0.175 mmol), K_3PO_4 (93 mg, 0.438 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 0.018 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (1 mL) se purga con N_2 y se pone en microondas a 70 °C durante 2 h. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1: 4) seguido por HPLC preparativo da el compuesto del título (31.89 mg, rendimiento: 48.6 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz): δ 8.91 (s, 1 H), 8.06 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1

H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.43-7.04 (m, 2 H), 4.04 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 0.99-0.96 (m, 1 H), 0.41-0.36 (m, 2 H), 0.23-0.20 (m, 2 H). LCMS: 375.0 $(M + H)^+$

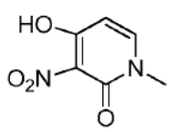
Ejemplo 236: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(7-metil-8 -oxo-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]pirazin-5 -il)fenil] etanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 235, etapa 2 (40 mg, 0.175 mmol), N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)fenil]etanosulfonamida (77 mg, 0.175 mmol), K_3PO_4 (93 mg, 0.438 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 0.018 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (1 mL) se purga con N_2 y se pone en microondas a 70 °C durante 2 h. El HPLC preparativo da el compuesto del título (38.75 mg, rendimiento: 49.3 %) como un sólido casi blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.60 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.10-7.05 (m, 1 H), 6.99-6.88 (m, 3 H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 462.0 $(M + H)^+$

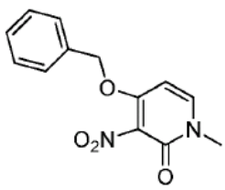
Ejemplo 237: 7- [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -5 -metil- [1, 3]oxazolo[4, 5-c]piridin-4 -ona

Etapa 1: 3-nitro-4 -hidroxi- 1-metilpiridin- 2- ona



A 4-hidroxi-3 -nitro- 1 H-piridin- 2- ona (300 mg, 1.9 mmol) en DMF (5 mL) se agrega NaH (176 mg, 4.4 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C bajo N_2. Después de agitación a 0 °C durante 30 min, se agrega en forma de gotas CH_3I (272 mg, 1.9 mmol) en DMF (5 mL), y la mezcla se agita durante 2 h a 25 °C. Se agrega NH_4Cl acuoso saturado, el pH se ajusta a ~3 con HCl 1N y tratamiento final de extracción de EA da un residuo que se tritura con MeOH (0.5 ml): EA (10 mL): PE (5 mL). Después de filtración, el triturado se evapora para dar el compuesto del título (300 mg, 91 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 7.2 Hz, 1 H) 3.54 (s, 3 H). LCMS: 171.0 $(M + 1)^+$

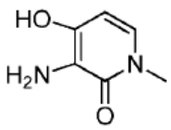
Etapa 2: 1-metil-3 -nitro-4 -fenilmetoxipiridin- 2- ona



Al compuesto del título de la etapa 1 (300 mg, 1.7 mmol) en CH_3CN (15mL) se agrega K_2CO_3 (726 mg, 5.2 mmol) a 25 °C bajo N_2. Después de agitación durante 30 min, se agrega bromuro de bencilo (450 mg, 2.6 mmol), y la mezcla se calienta a 50 °C durante 20h. Siguiendo el tratamiento final de extracción con CH_2Cl_2, el residuo se tritura con PE: EA (3: 1) para dar el compuesto del título (250 mg, 54 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN: ($CDCl_3$,

400 MHz) δ 7.43-7.29 (m, 6 H), 6.12 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.27(s, 2 H), 3.57(s, 3 H). LCMS: 261.0 $(M + 1)^+$

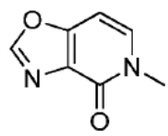
Etapa 3: clorhidrato de 3-amino-4 -hidroxi- 1-metilpiridin- 2- ona



Al compuesto del título de la etapa 2 (2.00 g, 7.69 mmol, 1.00 Eq) en MeOH (50 mL) / EtOH (50 mL) / DMF (10 mL) se agrega Pd-C (10 %, 0.2 g) bajo N_2. La suspensión se purga con H_2 tres veces y se hidrogena bajo un balón durante 5 h. El catalizador se retira mediante titulación, y se agrega HCl anhidro en metanol (10 mL, 1.25 M). La concentración deja un residuo que se trata una segunda vez con HCl en metanol.

La evaporación de los componentes volátiles y trituración con DCM (30 mL) / hexano (30 mL) da el compuesto del título (1.29 g, 7.30 mmol, rendimiento: 95 %) como una sal HCl rosa después de secado. ^{1}H RMN: (DMSO- d_6, 400 MHz) δ: 9.45- 8.02 (br, 3 H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.27 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H). LCMS: 163.0 $(M +Na)^+$

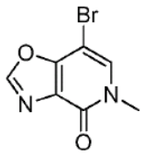
Etapa 4: 5- metil-[1, 3]oxazolo[4, 5- c]piridin-4 -ona



El compuesto del título de la etapa 3 (500 mg, 2.8 mmol) en orto formiato de trietilo (10 mL) se calienta hasta reflujo durante 5h. La mezcla se concentra in vacuo a 55 °C y se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1: 1) para dar el compuesto del título (130 mg, rendimiento: 30 %) como un sólido amarillo.

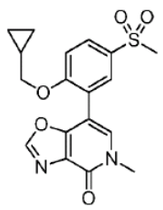
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.99 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H).

Etapa 5: 7-bromo- 5- metil-[1, 3]oxazolo[4, 5- c]piridin-4 -ona



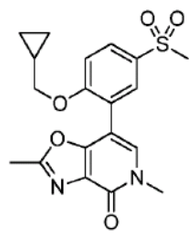
Al compuesto del título de la etapa 4 (100 mg, 0.7 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agrega NBS (154 mg, 0.8 mmol) a 20 °C. Después de 2 H, la mezcla se concentra en vacío a 45 °C. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 5: 1-2:1) da el compuesto del título (70 mg, rendimiento: 45 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.04 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H).

Etapa 6: 7-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 5- metil-[1, 3]oxazolo[4, 5- c]piridin-4 -ona



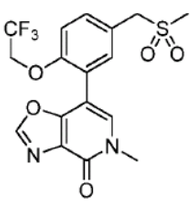
El compuesto del título de la etapa 5 (60 mg, 0.3 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.4 mL) se agita a 15 °C bajo N_2 durante 30 min. Se agregan $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 0.026 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1 (120 mg, 0.3 mmol) y K_3PO_4 (166 mg, 0.8 mmol,) a 15 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 12 H. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (EA) y HPLC preparativo da el compuesto del título (20.63 mg, 20 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.1 (s, 3 H), 1.18 (m, 1 H), 0.60 (m, 2 H), 0.30 (m, 2 H). LCMS: 375.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 238: 7- [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -2,5 -dimetil-[1, 3]oxazolo[4, 5-c]piridin-4 -ona



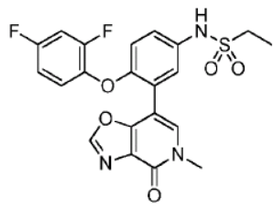
El compuesto del título se prepara del compuesto del título del Ejemplo 237, etapa 3 en una forma similar como el Ejemplo 237, etapas 4-6 excepto que trietil ortoacetato se sustituye por trietil ortoformiato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.25 (q, J = 4.72 Hz, 2 H) 0.48 (q, J = 5.89 Hz, 2 H) 1.11 (m, 1 H) 2.54 (s, 3 H) 3.21 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 4.00 (d, J = 6.82 Hz, 2 H) 7.34 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.88 - 7.98 (m, 3 H). LCMS: 389 $(M + H)^+$

Ejemplo 239: 5- metil-7 -[5- (metilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]-[1, 3]oxazolo[4, 5- c]piridin-4 -ona



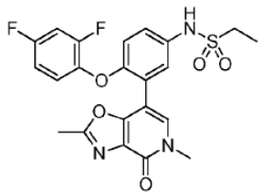
El compuesto del título del Ejemplo 237, etapa 5 y el compuesto del título del Ejemplo 370, etapa 1 se hacen reaccionar en una forma similar al Ejemplo 237, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.42 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H). LCMS: 417.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 240: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(5- metil-4 -oxo-[1, 3]oxazolo[4, 5- c]piridin-7 -il)fenil] etanosulfonamida



Se prepara N-[4-(2, 4-difiuorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)fenil] etanosulfonamida a partir del compuesto del título del Ejemplo 122, etapa 1 y 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 208, etapa 5 y se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 237, etapa 5 en una forma similar al Ejemplo 237, etapa 6. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.01 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 462.1 $(M + H)^+$

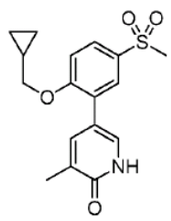
Ejemplo 241: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(2,5- dimetil-4 -oxo-[1, 3]oxazolo[4, 5- c]piridin-7 -il)fenil]etanosulfonamida



Se hacen reaccionar 7-bromo-2,5- dimetil-[1, 3]oxazolo[4, 5- c]piridin-4 -ona que se prepara en el Ejemplo 238 y N -[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan-2- il)fenil]etanosulfonamida que se prepara en el Ejemplo 240 en una forma similar al Ejemplo 237, etapa 6 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (t, J = 6.95 Hz, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 3.13 (d, J = 7.83 Hz, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 6.95 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.03 - 7.30 (m, 3 H) 7.30 - 7.48 (m, 2 H) 7.91 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H). LCMS: 476 $(M + H)^+$

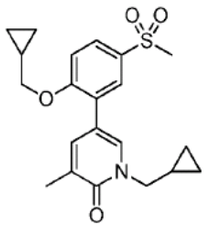
Ejemplo 242: 5 - [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -(ciclopropilmetil)-3 -metilpiridin- 2- ona

Etapa 1: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-3 -metil- 1 H-piridin- 2- ona



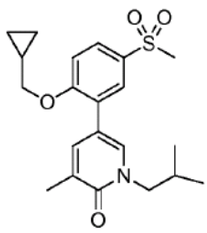
Se purga 5 -bromo-3 -metil- 1 H-piridin- 2- ona (950 mg, 5.05 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1 (2.93 g, 5.95 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (365 mg, 0.5 mmol) y K_3PO_4 (2.14 g, 10.1 mmol) en dioxano (30 mL) y agua (5 mL) con N_2 y se calienta a 70 °C durante 12 h. La cromatografía de gel de sílice (PE:DCM:EA = 3:0: 1 a 0: 1:3) da el compuesto del título impuro (990 mg) como un sólido amarillo que se utiliza directamente en la siguiente etapa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.57 (brs, 1 H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.96 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.40-1.25 (m, 1 H), 0.67-0.65 (m, 2 H), 0.37-0.36 (m, 2 H). LCMS: 334.1 $(M + 1)^+$

Etapa 2: 5 -[2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -(ciclopropilmetil)-3 -metilpiridin- 2-ona



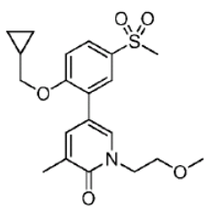
El compuesto del título de la etapa 1 (80 mg), se calientan K_2CO_3 (77 mg, 0.56 mmol) bromometilciclopropano (62 mg, 0.46 mmol) en DMF (2 mL) a 70 °C durante 4 h. El tratamiento final de extracción de EA y HPLC preparativo da el compuesto del título (17 mg) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.85- 7.83 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.34-1.26 (m, 2 H), 0.68-0.65 (m, 2 H), 0.65- 0.61 (m, 2 H), 0.44-0.43 (m, 2 H), 0.38-0.37 (m, 2 H). LCMS: 388.2 (M + 1) $^+$

Ejemplo 243: 5 - [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -3 -metil- 1 -(2-metilpropil)piridin- 2- ona



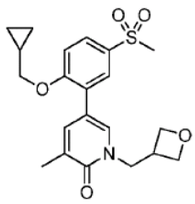
El compuesto del título del Ejemplo 242, etapa 1 se hace reaccionar en una forma similar al Ejemplo 242, etapa 2 excepto que 1-bromo- 2- metilpropano se sustituye por bromometilciclopropano para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.85-7.82 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.30-2.26 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.28-1.27 (m, 1 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.69-0.65 (m, 2 H), 0.38-0.35 (m, 2 H). LCMS: 390.2 (M + 1) $^+$

Ejemplo 244: 5 - [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -(2- metoxietil)-3 -metilpiridin-2- ona



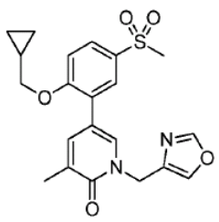
El compuesto del título del Ejemplo 242, etapa 1 se hace reaccionar en una forma similar al Ejemplo 242, etapa 2 excepto que 1-bromo- 2- metoxietano se sustituye por bromometilciclopropano para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.86-7.83 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.22 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.30-1.27 (m, 1 H), 0.70-0.66 (m, 2 H), 0.40-0.36 (m, 2 H). LCMS: 392.2 (M + 1) $^+$

Ejemplo 245: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-3 -metil- 1 -(oxetan-3 -ilmetil)piridin- 2- ona



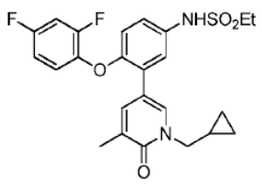
Se agrega hidruro de sodio (42 mg, 1.04 mmol, 60 % en aceite mineral) al compuesto del título del Ejemplo 242, etapa 1 (80 mg) en DMF anhidro (4 mL) Después de agitación 1 h, se agrega oxetan-3 -ilmetil metanosulfonato (173 mg, 1.04 mmol) y se continúa la agitación durante 18 h. El tratamiento final de extracción de EA de HCl 1 M y la purificación con HPLC preparativo da el compuesto del título (24.0 mg) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.83 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.30 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.62- 3.56 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.32- 1.27 (m, 1 H), 0.72- 0.68 (m, 2 H), 0.40-0.36 (m, 2 H). LCMS: 404.1 (M + 1) $^+$

Ejemplo 246: 5 -[2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -3 -metil- 1 -(1, 3 -oxazol-4 -ilmetil)piridin- 2- ona



El compuesto del título del Ejemplo 242, etapa 1 se hace reaccionar en una forma similar al Ejemplo 245 excepto que 1,3-oxazol-4 -ilmetil metanosulfonato se sustituye por oxetan-3 -ilmetil metanosulfonato para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.82 (s, 5 H), 7.52 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.94 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.27-1.24 (m, 1 H), 0.68-0.65 (m, 2 H), 0.37-0.36 (m, 2 H). LCMS: 415.1 (M + 1) $^+$

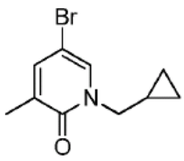
Ejemplo 247: N-[3 -[l-(ciclopropilmetil)- 5- metil- 6-oxopiridin-3 -il]-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



5 -bromo-3 -metil- 1 H-piridin- 2- ona es N-alquilatado con bromometilciclopropano para dar 5- bromo- 1-(ciclopropilmetil)-3 -metilpiridin- 2- ona. Se purgan 5- bromo- 1-(ciclopropilmetil)-3 -metilpiridin- 2- ona (100 mg, 0.41 mmol), ácido [2- (2, 4-difluorofenoxi)-5- (etilsulfonilamino)fenil]borónico (217 mg, 0.5 mol), K_3PO_4 (263 mg, 1.24 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 41.3 umol) en dioxano (8 mL)/agua (1 mL) con N_2 y se calienta a 70-80 °C durante 12 h. El HPLC preparativo da el compuesto del título (56.0 mg, 28.6 % rendimiento) como semisólido rojo opaco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.74 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.10-7.15(m, 1 H), 6.92- 7.00 (m, 2 H), 6.82- 6.89 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.71 (br. s., 1 H), 3.93 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.12- 3.21 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22- 1.33 (m, 1 H), 0.57-0.67 (m, 2 H), 0.36-0.43 (m, 2 H). LCMS: 475.1 (M + 1) $^+$

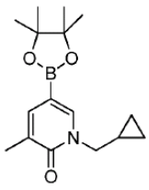
Ejemplo 248: N-[4-[1-(ciclopropilmetil)- 5- metil- 6-oxopiridin-3 -il]- 5- (2, 4-difluorofenoxi)pirimidin- 2- il]metanosulfonamida

Etapa 1: 5- bromo- 1-(ciclopropilmetil)-3 -metilpiridin- 2- ona



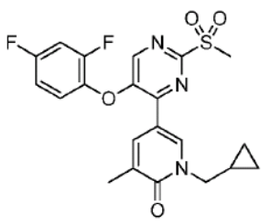
Se agrega carbonato de potasio (1.32 g, 9.57 mmol) a 5 -bromo-3 -metil- 2- hidroxipiridina (600 mg, 3.19 mmol) y bromometilciclopropano (861 mg, 6.38 mmol) en DMF (6 mL). Después de calentamiento a 70 °C durante 3 h, el tratamiento final de extracción de EA y cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 30: 1-10: 1), se obtiene el compuesto del título (510 mg, rendimiento: 66.0 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 0.65- 0.60 (m, 2 H), 0.40-0.37 (m, 2 H). LCMS: 242.1; 244.1 $(M + H)^+$

Etapa 2: 1-(ciclopropilmetil)-3 -metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2-il)piridin- 2- ona



El compuesto del título de la etapa 1 (480 mg, 1.98 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (1.01 g, 3.96 mmol), KOAc (582 mg, 5.94 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0.20 mmol) en dioxano (9 mL) se purga con N_2 y se calienta a 70 °C durante 8 h. Después de cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 30: 1~10:1) se obtiene el compuesto del título (415 mg, -70 % de pureza en ^{1}H RMN, rendimiento: 55.1 %) como aceite amarillo claro ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.69 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 3.82 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.32 (s, 12 H), 1.27-1.1.16 (m, 1 H), 0.61 -0.56 (m, 2 H), 0.42 -0.39 (m, 2 H). LCMS: 290.3 $(M + H)^+$

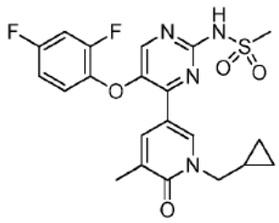
Etapa 3: 1 -(ciclopropilmetil)- 5- [5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]-3 -metilpiridin- 2- ona



El compuesto del título del Ejemplo 149, etapa 3 (200 mg, 0.62 mmol), el compuesto del título de la etapa 2 (250 mg, 0.69 mmol, 70 % de pureza), $Pd(dppf)Cl_2$ (88 mg, 0.12 mmol) y K_3PO_4 (3 M, 0.6 mL) en dioxano (6 mL) se purgan con N_2 y se calientan a 70 °C durante 4 H. Después de la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 3: 1-1: 1) se obtiene el compuesto del título (220 mg, rendimiento: 78.8 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.24-7.22 (m, 1 H), 7.12- 7.10 (m, 1 H), 7.10-7.03 (m, 1 H), 3.92 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.27-1.21 (m, 1 H), 0.65- 0.60 (m, 2 H), 0.42- 0.38 (m, 2 H).

LCMS: 448.1 $(M + H)^+$

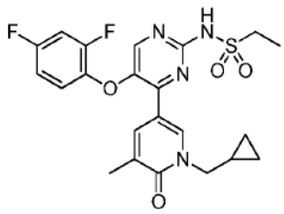
Etapa 4: N- [4- [1 -(ciclopropilmetil)-5 -metil- 6-oxopiridin-3 -il] -5 -(2, 4-difluorofenoxi)pirimidin- 2- il]metanosulfonamida



Se hacen reaccionar metanosulfonamida (68 mg, 0.71 mmol), NaH (28 mg, 0.7 mmol, 60 % en aceite mineral) y el compuesto del título de la etapa 3 (80 mg, 0.18 mmol) en DMF (2 mL) en una forma similar como el Ejemplo 152, etapa 6 para dar el compuesto del título (45.00 mg, rendimiento: 54.4 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.81 (s, 1 H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.05- 6.98 (m, 2 H), 6.91-6.89 (m, 1 H), 3.87 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.25- 1.22 (m, 1 H), 0.64-0.59 (m, 2 H), 0.40-0.37 (m, 2 H).

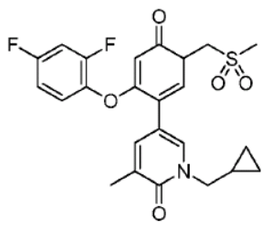
LCMS: 463.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 249: N-[4-[l-(ciclopropilmetil)- 5- metil- 6-oxopiridin-3 -il]- 5- (2, 4-difluorofenoxi)pirimidin- 2- il]etanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 248, etapa 3 se trata con $EtSO_2NH_2$ en lugar de $MeSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 248, etapa 4 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.09 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.04-6.96 (m, 2 H), 6.91-6.89 (m, 1 H), 3.87 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.64 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25- 1.23 (m, 1 H), 0.62- 0.60 (m, 2 H), 0.38-0.37 (m, 2 H). LCMS: 477.2 $(M + H)^+$

Ejemplo 250: 1 -(ciclopropilmetil)- 5- [6-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(metilsulfonilmetil)-4 -oxociclohexa-1, 5- dien- 1-il]-3 -metilpiridin- 2- ona



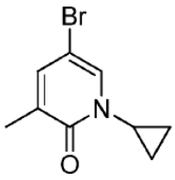
El compuesto del título del Ejemplo 248, etapa 2 se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 381, etapa 4 en una forma similar al Ejemplo 248, etapa 3 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.47 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 7.04-7.02 (m, 1 H), 7.01-6.98 (m, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.86

(d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.28-1.27 (m, 1 H), 0.65- 0.60 (m, 2 H), 0.42-0.39 (m, 2 H).

LCMS: 477.1 $(M + H)^+$

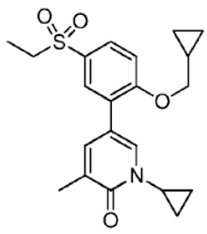
Ejemplo 251: 1 -ciclopropil- 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -metilpiridin- 2-ona

Etapa 1: 5- bromo- 1-ciclopropil-3 -metilpiridin- 2- ona



A temperatura ambiente, se agrega NBS (63 mg, 0.35 mmol) a 1-ciclopropil-3 -metilpiridin-2- ona (Racine, et. al. Chemical Communications 2013, 49, 67, 7412- 7414) (53 mg, 0.36 mmol) en CH_3CN (0.7 mL). Después de 1 H, el tratamiento final de extracción de EA de $NaHCO_3$ acuoso, saturado da el compuesto del título como sólidos amarillos en rendimiento cuantitativo.

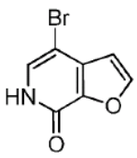
Etapa 2: 1-ciclopropil- 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -metilpiridin- 2- ona



El compuesto del título de la etapa 1 se hace reaccionar con 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5-etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 224, etapa 5. La cromatografía de gel de sílice (40-75 % de EA en hexano) da el compuesto del título (31 mg, 0.08 mmol, 42 %) como una espuma tostada que se vuelve cristal luego de reposo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.36-0.42 (m, 2 H) 0.60 - 0.75 (m, 2 H) 0.81 - 1.02 (m, 1 H, parcialmente oscuro) 1.05 - 1.37 (m, 7 H, parcialmente oscuro) 2.22 (s, 3 H) 3.12 (q, J = 7.41 Hz, 2 H) 3.43 (br. s., 1 H) 3.94 (d, J = 6.82 Hz, 2 H) 7.01 (d, J = 9.35 Hz, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.72 - 7.83 (m, 2 H).). LCMS: 388 $(M + 1)^+$

Ejemplo 252: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona

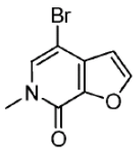
Etapa 1: 4-bromo-6H-furo[2, 3-c]piridin-7 -ona



Una mezcla de 6H-furo[2, 3-c]piridin-7 -ona (1.0 g, 7.4 mmol) en DMF (30 mL) se trata con NBS (1.32 g, 7.4 mmol) en tres porciones iguales a 0 °C. Después que la mezcla resultante se agita a 15 °C durante 2 h, se trata con agua (100 mL) y se extrae con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (30 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3: 1) para dar el compuesto del título (600 mg, 38 %) como

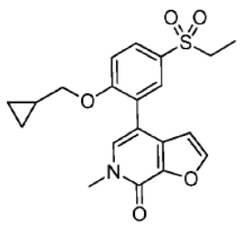
un sólido amarillo. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 11.92 (s, 1 H), 8.23 (s, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H).

Etapa 2: 4-bromo- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



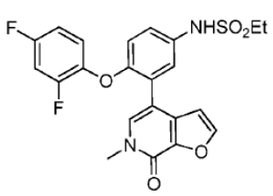
A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (500 mg, 2.3 mmol) se agita a 0 °C en DMF (5 mL) se agrega NaH (68 mg, 2.81 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de agitación a 0 °C durante 30 min, se agrega en forma de gotas yoduro de metilo (400 mg, 2.8 mmol). El baño de hielo se retira, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se trata con NH_4Cl saturado (ac. 30 mL) y se extrae con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (30 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10: 1) para dar el compuesto del título (500 mg, 94 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 229.

Etapa 3: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (150 mg, 0.66 mmol), 2- [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -etilsulfonilfenil] -4, 4, 5 ,5 -tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolano (336 mg, 1.0 mmol), $NaHCO_3$ (167 mg, 1.99 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0.048 mmol) en dioxano/H_2O (10 mL/2.5 mL) se burbujea con argón durante 5 min. El frasco sellado se agita a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra, se trata con DCM (30 mL), se lava con agua (30 mL) y solución salina (30 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (63 mg, 25 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90-7.86 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.18-3.12 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.16-1.15 (m, 1 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.31-0.27 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 388.

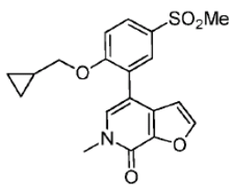
Ejemplo 253: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)fenil] etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 3 del Ejemplo 252, al sustituir N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5 ,5 -tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)fenil] etanosulfonamida por 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3,

2- dioxaborolano. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.74 (s, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.15 (m, 1 H) 6.93-9.92 (m, 2 H) 6.82- 6.76 (m, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.19-3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 461.

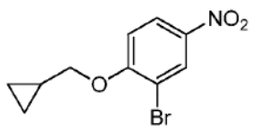
Ejemplo 254: 4- [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 6-metilfuro [2, 3 -c]piridin-7 -ona



Una mezcla de 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano (115 mg, 0.33 mmol), 4-bromo- 6-metil-6H, 7H-furo[2, 3-c]piridin-7 -ona (75 mg, 0.33 mmol), K_3PO_4 (175 mg, 0.83 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 10 %) en dioxano/H_2O (2.2 mL/200 uL) se burbujea con nitrógeno durante 5 min. El frasco sellado se agita a 70 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con EtOAc (15 mL). El filtrado se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar un residuo marrón. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 49 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+$ = 374.

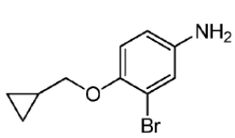
Ejemplo 255: N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3 -(6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)fenil] etanosulfonamida

Etapa 1: 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi) -4 -nitrobenceno



Una solución 0.2 M de ciclopropil metanol (441 uL, 5.5 mmol) en THF se agita a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno que se trata con 2 porciones iguales de KOtBu (579 mg, 5.2 mmol). Después de 5 min el baño de hielo se retira; la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente antes de sumergir en el baño de hielo y enfriar a 0 °C. Se agrega en forma de gotas una solución de 2- bromo- 1-fluoro-4 -nitrobenceno (1 g, 4.5 mmol) en THF (3 mL). Después de 20 min, el baño de hielo se retira y la mezcla se agita durante la noche. La mezcla de reacción se apaga con agua (50 mL) y se extrae con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (30 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 50 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1.07 g, 88 %) como un sólido amarillo.

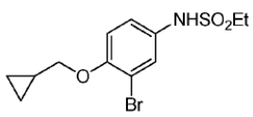
Etapa 2: 3-bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)anilina



Una mezcla de 2- bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -nitrobenceno (1.07 g, 3.9 mmol), cloruro de amonio (421 mg, 7.8 mmol), y polvo de hierro (1.1 g, 20 mmol) se suspende en THF (6.5 mL), se calienta agua (2.5 mL) y etanol (6.5 mL) a 95 °C utilizando irradiación de microondas (normal) durante 3 h. La mezcla de reacción cruda se filtra a través de un tapón corto de

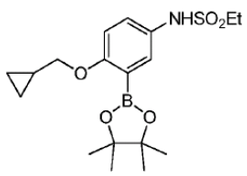
celita; el tapón de celita se lava con MeOH (~ 10 mL). El filtrado resultante se concentra in vacuo. El residuo resultante se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con solución saturada de bicarbonato (ac.), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto del título, (939 mg, 90 %). El material se lleva adelante sin ninguna purificación adicional. LCMS $(M + H)^+ = 242$.

Etapa 3: N- [3 -bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)fenil] etano- 1 -sulfonamida



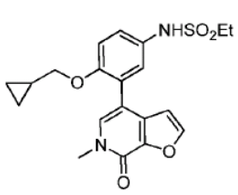
Se agrega cloruro etilsulfonilo (233 uL, 2.4 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)anilina (520 mg, 2.2 mmol) y piridina (520 uL, 6.5 mmol) en DCM (4 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. Después la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 12 h, se trata con HCl 1N (15 mL) y se extrae con DCM (3 X 15 mL); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (10 a 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (711 mg, 98 %) como un sólido amarillo. LCMS $(M + H)^+ = 335$.

Etapa 4: N- [4-(ciclopropilmetoxi)-3 -(tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)fenil] etano- 1 -sulfonamida



Una mezcla de N-[3 -bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)fenil]etano- 1-sulfonamida (711 mg, 2.1 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (1.1 g, 4.3 mmol), KOAc (470 mg, 4.8 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (59 mg. 3 %), y 1, 3, 5, 7-Tetrametil-6-fenil-2, 4, 8-trioxa- 6-fosfaadamantano (62 mg, 10 %) se suspende en dioxano anhidro (14 mL). La mezcla agitada se tapa y se purga con nitrógeno durante 6 min utilizando un burbujeador de aceite como una salida. Después que se retira la entrada y salida de nitrógeno, el matraz tapado se agita a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a aproximadamente 35 °C, la mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con EtOAc (75 mL). El filtrado se trata con agua y se extrae con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar un residuo tostado. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (527 mg, 65 %). LCMS $(M + H)^+ = 382$.

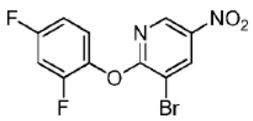
Etapa 5: N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3 -(6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)fenil] etanosulfonamida



Una mezcla de N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3 -(tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)fenil] etano-1 -sulfonamida (138 mg, 0.38 mmol), 4-bromo- 6-metil-6H, 7H-furo[2, 3-c]piridin-7 -ona (75 mg, 0.33 mmol), K_3PO_4 (175 mg, 0.83 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 10 %) en dioxano (2.2 mL) y H_2O (200 uL) se burbujea con nitrógeno durante 5 min. El frasco sellado se agita a 70 °C durante 4 h. Después que la mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita, el tapón de celita se lava con EtOAc (15 mL). El filtrado se lava con agua y solución salina; la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar un residuo tostado. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 16 %) como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) ð ppm 0.15 - 0.28 (m, 2 H) 0.35 - 0.52 (m, 2 H) 0.95 - 1.13 (m, 1 H) 1.14 - 1.26 (m, 3 H) 2.98 - 3.09 (m, 2 H) 3.57 - 3.65 (m, 3 H) 3.77 - 3.87 (m, 2 H) 7.04 - 7.22 (m, 3 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 8.05 - 8.17 (m, 1 H) 9.49 - 9.57 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 403.

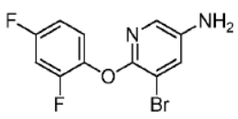
Ejemplo 256: N-[6-(2, 4-difluorofenoxi)- 5- (6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)piridin-3 -il] etanosulfonamida

Etapa 1: 3-bromo- 2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- nitropiridina



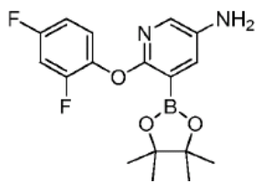
Una solución de 3-bromo- 2- cloro- 5- nitropiridina (2.4 g, 10 mmol) y 2, 4-difluorofenol (1 mL, 11 mmol) en NMP (20 ml) se trata con carbonato de cesio (3.9 g, 12 mmol). La mezcla resultante se calienta a 60 °C durante 12 h. La mezcla se trata con agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (3 X 50 ml); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (gradiente de 5 a 30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar la base libre del compuesto del título (2 g, 59 %) como un sólido amarillo. LCMS $(M + H)^+$ = 332.

Etapa 2: 5- bromo- 6-(2, 4-difluorofenoxi)piridin-3 -amina



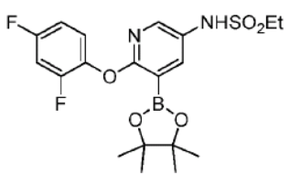
Una mezcla de 3-bromo- 2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- nitropiridina (1.9 g, 5.9 mmol), cloruro de amonio (637 mg, 11.8 mmol), y polvo de hierro (1.65 g, 30 mmol) se suspende en THF (10 mL), se calienta agua (3 mL) y etanol (10 mL) a 90 °C utilizando irradiación de microondas (normal) durante 5 h. La mezcla de reacción cruda se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con MeOH caliente (50 °C) (~ 50 mL). El filtrado resultante se concentra in vacuo. El residuo resultante se diluye con EtOAc (100 ml) y se lava con solución saturada de bicarbonato (ac.), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto del título, (824 mg, 46 %). LCMS $(M + H)^+$ = 302.

Etapa 3: 6-(2, 4-difluorofenoxi)- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin-3 -amina



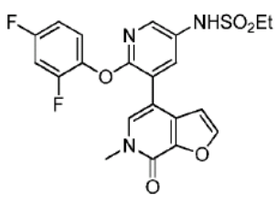
Una mezcla de 5- bromo- 6-(2, 4-difluorofenoxi)piridin-3 -amina (400 mg, 1.33 mmol), 4, 4, 5 ,5- tetrametil- 2- (tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)- 1 ,3 ,2- dioxaborolano (675 mg, 2.7 mmol), KOAc (325 mg, 3.3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36 mg, 3 %), y 1, 3, 5, 7-tetrametil- 6-fenil- 2, 4,8-trioxa- 6-fosfaadamantano (38 mg, 10 %) se suspende en dioxano (9 mL). La mezcla de reacción agitada se tapa y se purga con nitrógeno durante 5 a 7 min utilizando un burbujeador de aceite como una salida. Después que se retira la entrada y salida de nitrógeno, el frasco tapado se agita a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con EtOAc (50 mL). El filtrado se trata con agua y se extrae con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar un residuo tostado. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente (20-70 %) de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (163 mg, 35 %). LCMS $(M + H)^+ = 349$.

Etapa 4: N-[6-(2, 4-difluorofenoxi)- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin-3 -il] etanosulfonamida



Se agrega cloruro etilsulfonilo (50 uL, 52 mmol) a una solución agitada de 6-(2, 4-difluorofenoxi)-5 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)piridin-3 -amina (163 mg, 0.5 mmol) y piridina (113 uL) en DCM (2.4 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. Después la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 12 h, se trata con agua (15 mL) y se extrae con DCM (3 X 15 mL); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (0 a 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (181 mg, 88 %) como un sólido tostado. LCMS $(M + H)^+ = 441$.

Etapa 5: N-[6-(2, 4-difluorofenoxi)- 5- (6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)piridin-3 -il] etanosulfonamida

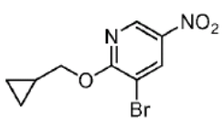


Una mezcla de N-[6-(2, 4-difluorofenoxi)- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin-3 -il] etanosulfonamida (145 mg, 0.38 mmol), 4-bromo- 6-metil-6H, 7H-furo[2, 3-c]piridin-7 -ona (75 mg, 0.33 mmol), K_3PO_4 (175 mg, 0.83 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 10 %) en dioxano/H_2O (2.2 mL/200 uL) se burbujea con nitrógeno durante 5 min. El frasco sellado se agita a 70 °C durante 4 h. Después que la mezcla de reacción se filtra a través de un

tapón corto de celita, el tapón se lava con EtOAc (15 mL). El filtrado se lava con agua y solución salina, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar un residuo tostado. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 33 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 - 1.28 (m, 3 H) 3.10 - 3.21 (m, 2 H) 3.59 - 3.65 (m, 3 H) 6.85 - 6.95 (m, 1 H) 7.07 - 7.19 (m, 1 H) 7.35 - 7.51 (m, 2 H) 7.73 - 7.79 (m, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 1 H) 7.90 - 7.97 (m, 1 H) 8.14 - 8.20 (m, 1 H) 9.78 - 10.09 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 461.

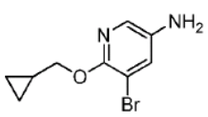
Ejemplo 257: N-[6-(ciclopropilmetoxi)- 5- (6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)piridin-3 -il] etanosulfonamida

Etapa 1: 3-bromo- 2- (ciclopropilmetoxi) - 5- nitropiridina



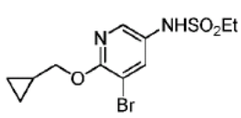
Una solución de 3-bromo- 2- cloro- 5- nitropiridina (2.4 g, 10 mmol) y ciclopropilmetanol (970 uL, 12 mmol) en THF (50 ml) se trata con KOtBu (3.3 g, 15 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla se trata con agua (150 ml) y se extrae con EtOAc (3 X 50 ml); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 30 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1.3 g, 48 %) como un sólido amarillo. LCMS $(M + H)^+$ = 274.

Etapa 2: 5- bromo- 6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3 -amina



Una mezcla de 3-bromo- 2- (ciclopropilmetoxi)- 5- nitropiridina (1 g, 3.7 mmol), cloruro de amonio (600 mg, 11.1 mmol), y polvo de hierro (1.05 g, 19 mmol) se suspende en THF (6.2 mL), se calienta agua (2.3 mL) y etanol (6.2 mL) a 100 °C utilizando irradiación de microondas (normal) durante 5 h. La mezcla de reacción cruda se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con MeOH caliente (50 °C) (50 mL). El filtrado resultante se concentra in vacuo. El residuo resultante se diluye con EtOAc (100 ml) y se lava con solución saturada de bicarbonato (ac.), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto del título, (539 mg, 60 %). LCMS $(M + H)^+$ = 244.

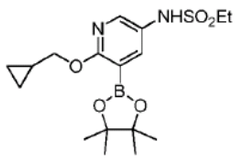
Etapa 3: N-[5- bromo- 6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3 -il]etanosulfonamida



Se agrega cloruro etilsulfonilo (170 uL, 1.8 mmol) a una solución agitada de 5- bromo- 6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3 -amina (440 mg, 1.8 mmol) y piridina (725 uL) en DCM (4.5 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. Después la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 12 h, se trata con HCl 1N (15 mL) y se extrae con DCM (3 X 15 mL); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de

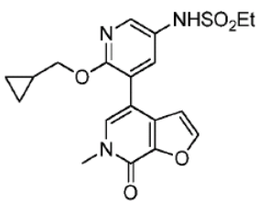
EtOAc (0 a 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (181 mg, 88 %) como un sólido tostado. LCMS $(M + H)^+$ = 336.

Etapa 4: N-[6-(ciclopropilmetoxi)- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin-3 -il] etanosulfonamida



Una mezcla de N-[5- bromo- 6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3 -il]etanosulfonamida (150 mg, 0.45 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2-dioxaborolano (285 mg, 1.13 mmol), KOAc (132 mg, 1.35 mmol), y $Pd(dppf)_2(Cl)_2$ (33 mg, 10 %) se suspende en dioxano anhidro (5 mL). La mezcla de reacción agitada se tapa y se purga con nitrógeno durante 5 min utilizando un burbujeador de aceite como una salida. Después que se retira la entrada y salida de nitrógeno, el frasco tapado se agita a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con EtOAc. El filtrado se trata con agua y se separa; después que la capa acuosa se lava con EtOAC (3 X 25 mL), las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar un residuo tostado oscuro. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de 5 a 70 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (112 mg, 65 %). LCMS $(M + H)^+$ = 383.

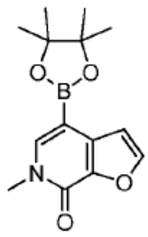
Etapa 5: N-[6-(ciclopropilmetoxi)- 5- (6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)piridin-3 -il] etanosulfonamida



Una mezcla de N-[6-(ciclopropilmetoxi)- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2-il)piridin-3 -il] etanosulfonamida (145 mg, 0.38 mmol), 4-bromo- 6-metil-6H, 7H-furo[2, 3-c]piridin-7 -ona (25 mg, 0.11 mmol), K_3PO_4 (58 mg, 0.28 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg, 10 %) en dioxano/H_2O (1 mL/100 uL) se burbujea con nitrógeno durante 5 min. El frasco sellado se agita a 65 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con EtOAc (15 mL). El filtrado se lava con agua y solución salina; la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar un residuo tostado. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 48 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.23 - 0.32 (m, 2 H) 0.41 - 0.52 (m, 2 H) 1.08 - 1.19 (m, 1 H) 1.20 - 1.29 (m, 3 H) 3.05 - 3.16 (m, 2 H) 3.58 - 3.63 (m, 3 H) 3.64 - 3.66 (m, 1 H) 4.08 - 4.17 (m, 2 H) 6.72 - 6.82 (m, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 7.95 - 8.06 (m, 1 H) 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 9.41 - 9.86 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 404.

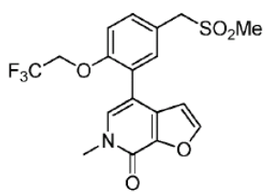
Ejemplo 258: 6-metil-4 -[5- (metilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil] furo [2, 3 -c]piridin-7 -ona

Etapa 1: 6-metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil- 1-dioxaborolan- 2- il)mro[2, 3-c]piridin-7 -ona



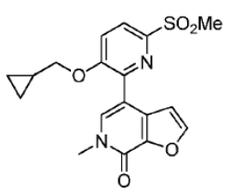
una solución de 4-bromo- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona (200 mg, 0.88 mmol), 4, 4, 5 ,5-tetrametil- 2- (tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)- 1 ,3 ,2- dioxaborolano (447 mg, 1.76 mmol), KOAc (259 mg, 2.64 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (82 mg, 0.09 mmol), X-Phos (52 mg, 0.11 mmol) en dioxano (5 mL) se burbujea con nitrógeno durante 5 minutos y luego se agita a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentra, se trata con DCM (30 mL), se lava con agua (30 mL) y solución salina (30 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (PE: EA = 20: 1-5:1) para dar el compuesto del título (130 mg, 54 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.73 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 1.35 (s, 12 H). LCMS $(M + H)^+$ = 276.

Etapa 2: 6-metil-4 -[5- (metilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]furo[2, 3-c]piridin-7 -ona



Una mezcla de 2- bromo-4 -(metilsulfonilmetil)- 1-(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno (100 mg, 0.29 mmol), 6-metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)furo[2, 3-c]piridin-7 -ona (96 mg, 0.35 mmol), K_3PO_4 (184 mg, 0.87 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 10 %) en dioxano/H_2O (2 mL/1 mL) se burbujea con nitrógeno durante 5 min. El frasco sellado se calienta a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con EtOAc (15 mL). El filtrado se lava con agua y solución salina; la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 33 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.41-7.38 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.02 (d, J = 8.4, 1 H) 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 2 H) 4.37 (q, J = 8.0 Hz, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 416.

Ejemplo 259: 4-[3 -(ciclopropilmetoxi)- 6-metilsulfonilpiridin- 2- il]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



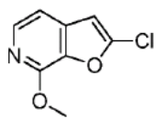
Una mezcla de 6-metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)furo[2, 3-c]piridin-7 -ona (50 mg, 0.18 mmol), 3-(ciclopropilmetoxi)- 2- yodo- 6-metilsulfonilpiridina (53 mg, 0.15 mmol), K_3PO_4 (114 mg, 0.54 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 0.018 mmol) en dioxano (5 mL) se burbujea con nitrógeno durante 5 min y luego se agita a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentra, se trata con DCM (30 mL), se lava con agua (30 mL) y solución salina (30 mL), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica

mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (35 mg, rendimiento: 52 %) como un sólido casi blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1 H) 4.08 (d, J = 7.6 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 1.26-1.19 (m, 1 H) 0.68-0.63 (m, 2 H) 0.37-0.33 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 375.

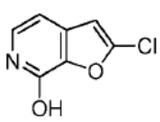
Ejemplo 260: 2- cloro-4 -[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona

Etapa 1: 2- cloro-7 -metoxifuro[2, 3-c]piridina



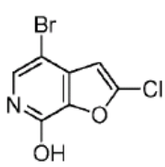
Una solución de 0.13 M de 7-metoxifuro[2, 3-c]piridina (250 mg, 1.7 mmol) en THF se agita a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se trata con n-BuLi (1.6 M en hexanos, 450 uL, 5.2 mmol) en forma de gotas durante 30 sec. La mezcla se calienta gradualmente a -15 °C durante un periodo de 7 a 10 min. Después de 1 h a -15 °C, la mezcla se enfría a -65 °C y se trata con una solución 0.26 M de hexacloroetano (473 mg, 2 mmol) en THF mediante adición en forma de gotas durante 3 min. Después de agitación a -65 °C durante 15 min, la mezcla se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de la mezcla se deja agitar durante la noche, se apaga con agua (5 mL) y se extrae con EtOAc (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan solución salina (10 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 30 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (266 mg, 87 %) como un aceite ámbar. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.99 - 4.08 (m, 3 H) 7.13 (s, 1 H) 7.25 (d, J = 5.31 Hz, 1 H) 7.95 (d, J = 5.31 Hz, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 184.

Etapa 2: 2- clorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol



Una solución de 0.25 M de 2- cloro-7 -metoxifuro[2, 3-c]piridina (263 mg, 1.4 mmol) en DCM se agita a -0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se trata con BBr_3 (1 M en DCM, 4.3 mL, 4.3 mmol) en forma de gotas durante 5 min. La mezcla se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de la mezcla se deja agitar durante la noche, se vierte en agua helada y se extrae con DCM (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina (10 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (15 a 75 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 47 %) como sólido amarillo claro. LCMS $(M + H)^+$ = 170.

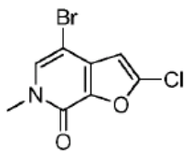
Etapa 3: 4-bromo- 2- clorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol



Una solución 0.15 M de 2- clorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol (113 mg, 0.7 mmol) en DMF se agita en la oscuridad a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se trata con NBS (120 mg, 0.7

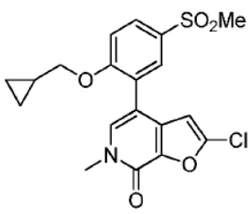
mmol) en tres porciones iguales. El baño de hielo se retira; la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se trata con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (5 ml) y se extrae con EtOAc (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (15 mL), solución salina (20 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = 4: 1) para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 87 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+$ = 249.

Etapa 4: 4-bromo- 2- cloro- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



Una solución 0.2 M de 4-bromo- 2- clorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol (143 mg, 0.6 mmol) y K_2CO_3 (200 mg, 1.45 mmol) en DMF se agita a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se trata con MeI (99 mg, 0.7 mmol). El baño de hielo se retira; la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trata con agua (15 mL) y se extrae con EtOAc (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (15 mL), solución salina (20 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (10 a 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (113 mg, 85 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+$ = 263.

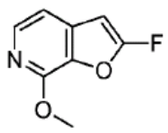
Etapa 5: 2- cloro-4 -[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



Una mezcla de 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano (33 mg, 0.09 mmol), 4-bromo- 2- cloro- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona (25 mg, 0.09 mmol), K_3PO_4 (50 mg, 0.24 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 10 %) en dioxano/H_2O (700 uL/70 uL) se burbujea con nitrógeno durante 5 min. El frasco sellado se agita a 70 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con EtOAc (10 mL). El filtrado se lava con agua y solución salina; la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar un residuo tostado. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 69 %) como un sólido casi blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.23 -0.34 (m, 2 H) 0.44 - 0.55 (m, 2 H) 1.00 - 1.13 (m, 1 H) 3.19 - 3.24 (m, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.94 - 4.05 (m, 2 H) 6.82 - 6.89 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H) 7.70 - 7.78 (m, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 409.

Ejemplo 261: 2- fluoro-4 -[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona

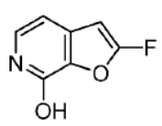
Etapa 1: 2- fluoro-7 -metoxifuro[2, 3-c]piridina



El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 1 del Ejemplo 260, al sustituir N-Fluorobencenosulfonamida por hexacloroetano. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 6.46 (m, 1 H) 7.25 (d, J = 5.4 Hz, 1 H) 7.96 (d, J = 5.4 Hz, 1 H).

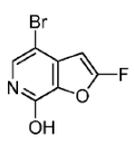
LCMS $(M + H)^+$ = 168.

Etapa 2: 2- fluorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol



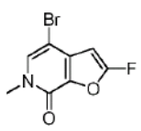
El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 2 del Ejemplo 260, al sustituir 2- fluoro-7 -metoxifuro[2, 3-c]piridina por 2- cloro-7 -metoxifuro[2, 3-c]piridina. LCMS $(M + H)^+$ = 154.

Etapa 3: 4-bromo- 2- fluorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol



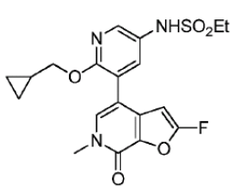
El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 3 del Ejemplo 260, al sustituir 2- fluorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol por 2- clorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol. LCMS $(M + H)^+$ = 233.

Etapa 4: 4-bromo- 2- fluoro- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 4 del Ejemplo 260, al sustituir 4-bromo- 2- fluorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol por 4-bromo- 2- clorofuro[2, 3-c]piridin-7 -ol. LCMS $(M + H)^+$ = 247.

Etapa 5: 2- fluoro-4 -[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona

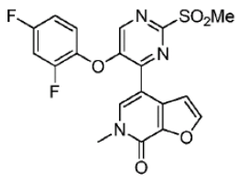


Una mezcla de N-[6-(ciclopropilmetoxi)- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2-il)piridin-3 -il]etanosulfonamida (31 mg, 0.08 mmol), 4-bromo- 2- fluoro- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona (20 mg, 0.08 mmol), K_3PO_4 (36 mg, 0.17 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg, 8 %) en dioxano/H_2O (830 uL/100 uL) se burbujea con nitrógeno durante 10 min. El frasco sellado

se agita a 67 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con EtOAc (15 mL). El filtrado se lava con agua y solución salina; la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar un residuo tostado. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (0 a 2 %) en DCM. Las fracciones se combinan y se concentran in vacuo para proporcionar un sólido blanco (10 mg). El sólido tiene una impureza menor [LCMS $(M + H)^+ = 578$]; por lo tanto, se diluye en MeOH (lmL) y NaOH 1N (ac.) (500 uL) y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.28 (m, 2 H) 0.43 - 0.58 (m, 2 H) 0.56 - 0.58 (m, 1 H) 1.24 (m, 3 H) 3.09 (m, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 4.12 (m, 2 H) 6.16 - 6.34 (m, 1 H) 7.52 - 7.72 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.90 - 8.14 (m, 1 H) 9.37 - 10.62 (bs, 1 H). LCMS $(M + H)^+ = 422$.

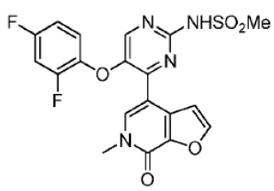
Ejemplo 262: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)pirimidin-2- il]metanosulfonamida

Etapa 1: 4-[5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



Una mezcla de 4-cloro- 5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidina (155 mg, 0.48 mmol), 4-bromo- 2- fluoro- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona (120 mg, 0.44 mmol), $NaHCO_3$ (92 mg, 1.1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (32 mg, 10 %) en dioxano/H_2O (4 mL/200 uL) se burbujea con nitrógeno durante 7 min. El frasco sellado se agita a 70 °C durante 8 h. El análisis LCMS muestra el consumo completo del reactivo limitante. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con DCM. El filtrado se concentra in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (10 a 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 79 %) como un sólido amarillo. LCMS $(M + H)^+ = 434$.

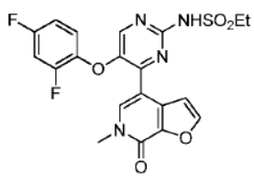
Etapa 2: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)pirimidin- 2-il]metanosulfonamida



Una solución de metanosulfonamida (61 mg, 0.65 mmol) en DMF (2 mL) se agita a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno que se trata con NaH (99 mg, 0.7 mmol). Después que el baño de hielo se retira, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min. La suspensión resultante se trata con una solución de 4-[5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2-metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona (70 mg, 0.16 mmol) en DMF (1 mL). Después que la salida de nitrógeno se retira, la mezcla tapada se calienta a 70 °C durante 3 H. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se agita vigorosamente y se trata con agua (500 uL). Después de 5 min, la mezcla enfriada se trata con HCl 1N (ac.) (1 mL). La suspensión resultante se filtra; la torta de filtro se lava con HCl 1N adicional (ac.) (1 mL) y isopropil éter (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 70 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.34 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 7.06

(m, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.49 (m, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.43 (m, 2 H) 11.50 (bs, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 449.

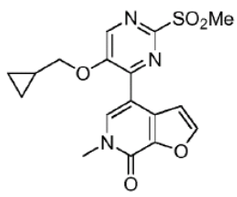
Ejemplo 263: N-[5- (2, 4-difluorofenoxi)-4 -(6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)pirimidin-2- il]etanosulfonamida



El compuesto del título (46 mg, 62 %) se prepara en una forma similar a la etapa 2 del Ejemplo 262, al sustituir etanosulfonamida por metanosulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 - 1.27 (m, 3 H) 3.43 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 - 3.67 (s, 3 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 7.20 - 7.37 (m, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 1 H) 7.72 - 7.87 (m, 1 H) 8.15 - 8.28 (m, 1 H) 8.30 - 8.49 (m, 2 H) 11.25 - 11.48 (bs, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 463.

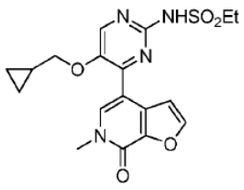
Ejemplo 264: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)pirimidin- 2-il]etanosulfonamida

Etapa 1: 4-[5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 1 del Ejemplo 262, al sustituir 4-cloro- 5- (ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpirimidina por 4-cloro- 5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidina. LCMS $(M + H)^+$ = 376.

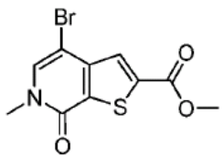
Etapa 2: N-[5- (ciclopropilmetoxi)-4 -(6-metil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)pirimidin- 2- il] etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 2 del Ejemplo 262, al sustituir sustituyendo etanosulfonamida por metanosulfonamida y al sustituir 4-[5-(ciclopropilmetoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona por 4-[5-(2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona. LCMS $(M + H)^+$ = 405.

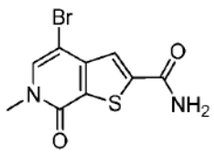
Ejemplo 265: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metil-7 -oxotieno[2, 3-c]piridina-2- carboxamida

Etapa 1: metil 4-bromo- 6-metil-7 -oxotieno[2, 3-c]piridina- 2- carboxilato



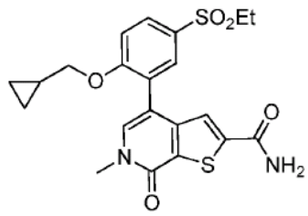
A una solución de metil 4-bromo-7 -hidroxitieno[2, 3-c]piridina- 2- carboxilato (300 mg, 1.04 mmol) se agita a 0 °C en DMF (6.6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agrega K_2CO_3 (358 mg, 2.6 mmol). Después de agitación a 0 °C durante 15 min, se agrega en forma de gotas yoduro de metilo (177 mg, 1.3 mmol). El baño de hielo se retira, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min, 50 °C durante 2 H, y temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se trata con agua (8 mL) y se extrae con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (30 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (10 a 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (284 mg, 90 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+ = 303$.

Etapa 2: 4-bromo- 6-metil-7 -oxotieno[2, 3-c]piridina- 2- carboxamida



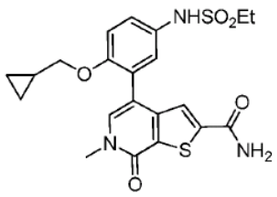
Utilizando un tubo sellado, una solución de metil 4-bromo- 6-metil-7 -oxotieno[2, 3-c]piridina- 2- carboxilato (250 mg, 65 mmol) en MeOH (6 mL) quee se agita a temperatura ambiente se trata con NH_3 2N en metanol (8 ml). El tubo sellado se calienta a 45 °C durante 60 h. Después de enfriar a 0 °C, la suspensión resultante se filtra; la torta de filtro se lava con se enfría (0 °C) MeOH (3 mL) e isopropil éter (3 mL) para proporcionar el compuesto del título (215 mg, 95 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+ = 288$.

Etapa 3: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metil-7 -oxotieno[2, 3-c]piridina- 2- carboxamida



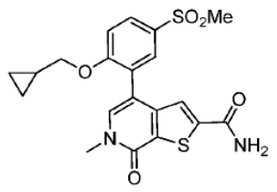
Una mezcla de 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano (77 mg, 0.22 mmol), 4-bromo- 6-metil-7 -oxotieno[2, 3-c]piridina- 2- carboxamida (50 mg, 0.18 mmol), K_3PO_4 (93 mg, 0.44 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 10 %) en dioxano/H_2O (1.6 mL/160 uL) se burbujea con nitrógeno durante 5 min. El frasco sellado se agita a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con EtOAc (15 mL). El filtrado se lava con agua y solución salina; la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar un residuo tostado. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.20 (m, 2 H) 0.36 (m, 2 H) 0.98 (m, 1 H) 1.14 (m, 3 H) 3.21 - 3.31 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.98 (m, 2 H) 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.65 - 7.75 (m, 3 H) 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H). LCMS $(M + H)^+ = 447$.

Ejemplo 266: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- (etilsulfonilamino)fenil]- 6-metil-7 -oxotieno[2, 3-c]piridina- 2- carboxamida



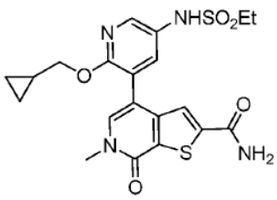
El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 3 del Ejemplo 265, al sustituir N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3 -(tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)fenil] etano- 1 -sulfonamida por 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.09 - 0.19 (m, 2 H) 0.27 - 0.39 (m, 2 H) 0.86 - 1.02 (m, 1 H) 1.18 - 1.27 (m, 3 H) 2.97 - 3.09 (m, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 8.19 - 8.30 (m, 1 H) 9.46 - 9.60 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 462.

Ejemplo 267: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metil-7 -oxotieno[2, 3-c]piridina- 2- carboxamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 3 del Ejemplo 265, al sustituir 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano por 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.11 - 0.26 (m, 2 H) 0.27 - 0.41 (m, 2 H) 0.89 - 1.05 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.91 - 4.04 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.63 - 7.76 (m, 3 H) 7.81 - 7.88 (m, 1 H) 7.92 - 7.99 (m, 1 H) 8.21 - 8.29 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 433.

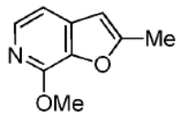
Ejemplo 268: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- (etilsulfonilamino)piridin-3 -il]- 6-metil-7 -oxotieno[2, 3-c]piridina- 2- carboxamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 3 del Ejemplo 265, al sustituir N-[6-(ciclopropilmetoxi)- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin-3 -il] etanosulfonamida por 2- [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -etilsulfonilfenil] -4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.17 - 0.35 (m, 2 H) 0.39 - 0.57 (m, 2 H) 1.23 (m, 4 H) 3.00 - 3.17 (m, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 4.01 - 4.26 (m, 2 H) 6.11 - 6.40 (m, 1 H) 7.52 - 7.69 (m, 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 1 H) 7.94 - 8.09 (m, 1 H) 9.14 -10.31 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 463.

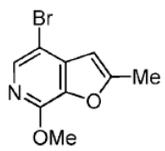
Ejemplo 269: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(2,6-dimetil-7 -oxoi iro[2, 3-c]piridin-4 - il)fenil] etanosulfonamida

Etapa 1: 7-metoxi- 2- metilfuro[2, 3-c]piridina



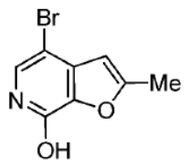
A una solución de 7-metoxifuro[2, 3-c]piridina (2.9 g, 19.6 mmol) en THF (20 mL) se agita bajo una atmósfera de argón se agrega n-BuLi (7.8 mL, 19.6 mmol) a -78 °C; la mezcla se transfiere a un baño de hielo de -30 °C y se agita durante 2 h. La mezcla se enfría a -78 °C y se agrega Mel (4.2 g, 29.4 mmol). Después de la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se apaga con agua (30 mL) y se extrae con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (30 mL x 3), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo para proporcionar el compuesto del título (3.2 g, 100 %) como un sólido amarillo. El material se lleva adelante sin ninguna purificación adicional. LCMS $(M + H)^+$ = 164.

Etapa 2: 4-bromo-7 -metoxi- 2- metilfuro[2, 3-c]piridina



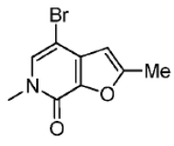
Una solución de 7-metoxi- 2- metilfuro[2, 3-c]piridina (3.2 g, 19.6 mmol) en ACN (30 mL) se trata con NBS (3.5 g, 19.7 mmol). Después de la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se concentra in vacuo y se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (PE/EA = 30: 1 ~ 5: 1) para proporcionar el compuesto del título (3.0 g, 64 %) como un sólido amarillo. LCMS $(M + H)^+$ = 243.

Etapa 3: 4-bromo- 2- metil-6H-furo[2, 3-c]piridin-7 -ona



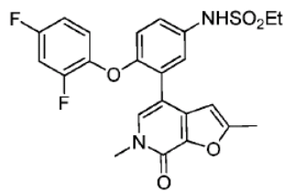
A una mezcla de 4-bromo-7 -metoxi- 2- metilfuro[2, 3-c]piridina (3.0 g, 12.4 mmol) en DCM (30 mL) se agita a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se agrega BBr_3 (15.5 g, 62.0 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agita a 0 °C durante 3 h. La mezcla se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto del título (2.50 g, 88 %). El material se utiliza inmediatamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS $(M + H)^+$ = 229.

Etapa 4: 4-bromo-2,6-dimetilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



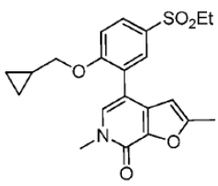
El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 2 del Ejemplo 252, al sustituir 4-bromo- 2- metil-6H-furo[2, 3-c]piridin-7 -ona por 4-bromo-6H, 7H-furo[2, 3-c]piridin-7 -ona. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.26 (s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 243.

Etapa 5: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(2,6-dimetil-7 -oxofuro[2, 3-c]piridin-4 - il)fenil] etanosulfonamida



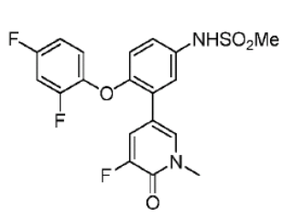
Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona (200 mg, 0.83 mol), N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)fenil] etanosulfonamida (364 mg, 0.99 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (66 mg, 0.09 mmol), K_3PO_4 (527 mg, 2.49 mmol) en dioxano/agua (4 mL/1 mL) se burbujea con argón durante 5 min. La mezcla se calienta a 70 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua (10 mL) y se extrae con EtOAc (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (20 mL x 2), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 12 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.35- 7.33 (m, 2 H) 7.12 (m, 1 H) 6.95- 6.89 (m, 2 H) 6.81 (m, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 475.

Ejemplo 270: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-2,6-dimetilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



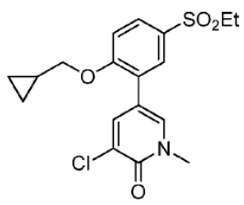
El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 5 del Ejemplo 269, al sustituir 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano por N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)fenil]etanosulfonamida. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H) 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.18-1.16 (m, 1 H) 0.64-0.59 (m, 2 H) 0.32- 0.28 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 402.

Ejemplo 271: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(5- fluoro- 1-metil- 6-oxopiridin-3 - il)fenil]metanosulfonamida



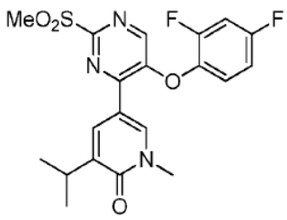
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 122, sustituyendo N-[3 -bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida por N-[3 -Bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.98 -3.07 (m, 3 H) 3.52 - 3.60 (m, 3 H) 6.80 - 6.94 (m, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.24 - 7.28 (m, 1 H) 7.38 - 7.51 (m, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 1 H) 9.67 - 9.76 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 425.

Ejemplo 272: 3 -cloro-5 - [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -etilsulfonilfenil] - 1 -metilpiridin- 2- ona



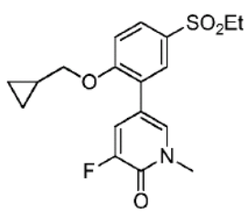
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 119, sustituyendo 3-cloro- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 3- Fluoro-1 -metil-5 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona y 2- bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -etilsulfonilbenceno por 2- bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -metanosulfonilbenceno. LCMS $(M + H)^+$ = 382.

Ejemplo 273: 5- [5- (2, 4-difluorofenoxi)- 2- metilsulfonilpirimidin-4 -il]- 1-metil-3 -propan- 2-ilpiridin- 2- ona



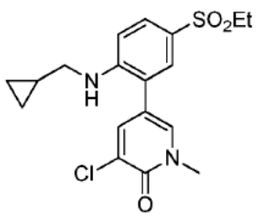
El compuesto del título se prepara en tres etapas. Utilizando condiciones similares a aquellas descritas por Malhotra, et. al. in Organic Letters 2013, Vol. 15, No. 14, pp. 3698-3701 (información de soporte, compuestos 4c y 3a), 3,5- dibromo- 1-metilpiridin- 2- ona se alquilata en la posición 3 utilizando bromuro isopropilmagnesio para dar 5- bromo- 1-metil-3 -propan- 2- ilpiridin- 2- ona que luego se hace reaccionar con 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2-(tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano utilizando condiciones similares a aquellas descritas en el Ejemplo 248, etapa 2 para dar el pinacol éster, 1-metil-3 -propan-2- il- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona. Este pinacol éster luego se sustituye por el pinacol éster del Ejemplo 149, etapa 4 y se hace reaccionar de la misma forma para obtener el compuesto del título. LCMS $(M + H)^+$ = 436.

Ejemplo 274: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -fluoro- 1 -metilpiridin- 2- ona



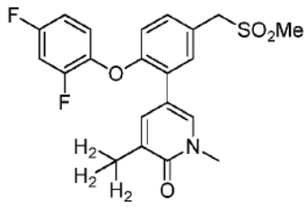
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 119, sustituyendo 2-bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -etilsulfonilbenceno por 2- bromo- 1 - (ciclopropilmetoxi)-4 -metanosulfonilbenceno. LCMS $(M + H)^+$ = 366.

Ejemplo 275: 3 -cloro-5 - [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -etilsulfonilfenil] - 1 -metilpiridin- 2- ona



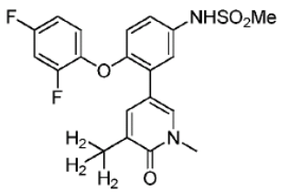
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 119, sustituyendo 3-cloro- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 3-Fluoro-1 -metil-5 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona y N-(ciclopropilmetil)- 4 -etilsulfonil- 2- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)anilina por 2- bromo- 1- (ciclopropilmetoxi)-4 -metanosulfonilbenceno. LCMS $(M + H)^+$ = 381.

Ejemplo 276: 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (metanosulfonilmetil)fenil]-3 -(2 H3)metil- 1 -metil- 1 ,2- dihidropiridin- 2- ona



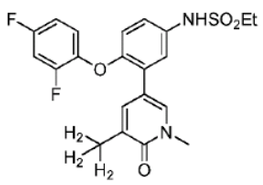
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 119, sustituyendo 3-(2 H3)metil- 1 -metil-5 -(tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)- 1 ,2- dihidropiridin- 2- ona por 3-Fluoro- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona y 2-bromo- 1 -(2, 4-difluorofenoxi)-4 -(metilsulfonilmetil)benceno por 2- bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -metanosulfonilbenceno. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.93 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 4.42 - 4.52 (m, 2 H) 6.81 - 6.89 (m, 1 H) 7.04 - 7.16 (m, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 2 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) LCMS $(M + H)^+$ = 423.

Ejemplo 277: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -[5- (^{2} H_3)metil- 1-metil- 6-oxo-1, 6 -dihidropiridin-3 -il]fenil]metanosulfonamida



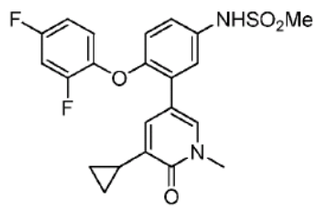
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 122, sustituyendo N-[3 -bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida por N-[3 -Bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida y 3-(^{2} H_3)metil- 1 -metil-5 -(tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan- 2- il)-1, 2- dihidropiridin- 2- ona por 3-Fluoro- 1-metil- 5- (4 ,4,5,5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.98 - 3.05 (m, 3 H) 3.44 - 3.50 (m, 3 H) 6.84 - 6.92 (m, 1 H) 7.01 - 7.18 (m, 3 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 1 H) 7.47 - 7.51 (m, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 1 H) 9.61 - 9.78 (bs, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 424.

Ejemplo 278: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -[5- (^{2} H_3)metil- 1-metil- 6-oxo-1, 6 -dihidropiridin-3 -il]fenil] etano- 1 -sulfonamida



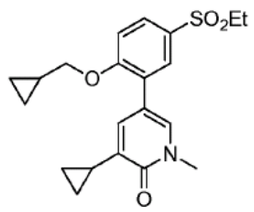
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 122, sustituyendo 3-($^{2}H_3$)metil- 1 -metil-5 -(tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)- 1 ,2- dihidropiridin- 2- ona por 3-Fluoro- 1 -metil-5 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 - 1.25 (m, 3 H) 3.05 - 3.16 (m, 2 H) 3.45 - 3.49 (m, 3 H) 6.85 - 6.92 (m, 1 H) 6.99 - 7.20 (m, 4 H) 7.23 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.50 (m, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 1 H) 9.60 - 9.85 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 438.

Ejemplo 279: N-[3 -(5- ciclopropil- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida



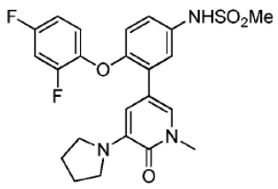
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 122, sustituyendo 3-ciclopropil- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 3-Fluoro- 1 -metil- 5- (4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona y N-[3 -bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida por N-[3 - Bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.46 -0.54 (m, 2 H) 0.77 - 0.88 (m, 2 H) 1.93 - 2.07 (m, 1 H) 2.98 - 3.05 (m, 3 H) 3.44 - 3.51 (m, 3 H) 6.89 - 6.95 (m, 1 H) 7.00 - 7.12 (m, 3 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.39 -7.48 (m, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 9.56 - 9.82 (bs, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 447.

Ejemplo 280: 3-ciclopropil- 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 1 -metilpiridin- 2-ona



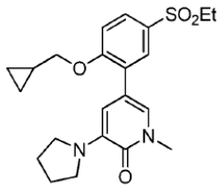
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 119, sustituyendo 3-ciclopropil- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 3-Fluoro- 1 -metil- 5- (4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona y 2- bromo-1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -etilsulfonilbenceno por 2- bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -metanosulfonilbenceno. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.33 - 0.41 (m, 2 H) 0.55 - 0.61 (m, 2 H) 0.63 - 0.69 (m, 2 H) 0.83 - 0.91 (m, 2 H) 1.07 - 1.14 (m, 3 H) 1.19 - 1.25 (m, 1 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 3.92 - 4.00 (m, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 7.70 - 7.80 (m, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 388.

Ejemplo 281: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(1-metil- 6-oxo- 5- pirrolidin- 1-ilpiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida



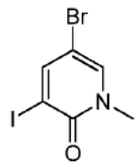
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 122, sustituyendo 1-metil-3 -pirrolidin- 1-il- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 3-Fluoro- 1 -metil- 5- (4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona y N-[3 -bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida por N-[3 -Bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida. LCMS $(M + H)^+$ = 476.

Ejemplo 282: 5 - [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -etilsulfonilfenil] - 1 -metil-3 -pirrolidin- 1 -ilpiridin-2- ona



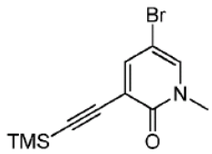
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 119, sustituyendo 1-metil-3 -pirrolidin- 1-il- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 3- Fluoro- 1 -metil- 5- (4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona y 2-bromo-1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -etilsulfonilbenceno por 2- bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -metanosulfonilbenceno. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.33 - 0.40 (m, 2 H) 0.53 - 0.61 (m, 2 H) 1.08 - 1.14 (m, 3 H) 1.20 - 1.29 (m, 1 H) 1.81 - 1.90 (m, 4 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 3.35 - 3.35 (m, 1 H) 3.35 - 3.40 (m, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 3.94 - 4.03 (m, 2 H) 6.60 - 6.66 (m, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 417.

Ejemplo 283: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(5- etinil- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]etanosulfonamida Etapa 1: 5- bromo-3 - yodo- 1-metilpiridin- 2- ona



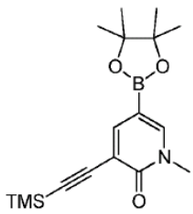
A una solución de 5- bromo-3 - yodo- 1 H-piridin- 2- ona (12.0 g, 40.01 mmol) se agita en DMF seco (120 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se agrega NaH (2.4 g, 60.02 mmol, 60 % en aceite mineral). Después que la mezcla se agita a 0 °C durante 1 h, se agrega en forma de gotas yodometano (11.4 g, 80.03 mmol). El baño de hielo se retira, y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vierte en agua helada (200 mL); el precipitado resultante se filtra, se recolecta y se seca para dar el compuesto del título (12 g, 95 %) como un sólido amarillo claro. El material se utiliza sin ninguna purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.01 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 315.

Etapa 2: 5- bromo- 1-metil-3 -(2- trimetilsililetinil)piridin- 2- ona



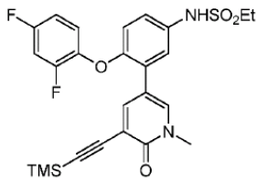
Una mezcla de 5- bromo-3 - yodo- 1-metilpiridin- 2- ona (8.0 g, 25.48 mmol), etiniltrimetilsilano (2.7 g, 27.52 mmol), CuI (485 mg, 2.55 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.79 g, 2.55 mmol) y trietilamina (12.9 g, 127.4 mmol) en THF seco (100 mL) se calienta a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 5: 1) para dar el compuesto del título (6 g, 82 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 0.25 (s, 9H). LCMS $(M + H)^+$ = 285.

Etapa 3: 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-3 -(2- trimetilsililetinil)piridin- 2- ona



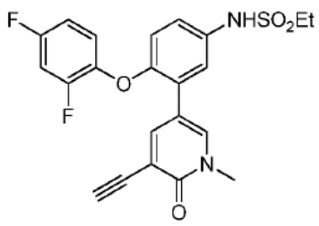
Una mezcla de 5- bromo- 1-metil-3 -(2- trimetilsililetinil)piridin- 2- ona (9.0 g, 31.67 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-l, 3,2- dioxaborolano (20.1 g, 79.16 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.8 g, 3.17 mmol), X-Phos (1.5 g, 3.17 mmol) y KOAc (18.65 g, 189.99 mmol) en dioxano anhidro (200 mL) se agita a 70 °C bajo una atmósfera de argón durante 12 h. Después que la mezcla se concentra in vacuo, el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 4: 1) para dar el compuesto del título (3.5 g, 33 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 1.31 (s, 12 H), 0.25 (s, 9 H). LCMS $(M + H)^+$ = 332 y 250.

Etapa 4: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -[1-metil- 6-oxo- 5- (2- trimetilsililetinil)piridin-3 -il]fenil] etanosulfonamida



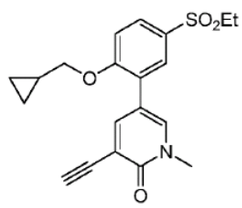
Una mezcla de 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-3 -(2- trimetilsililetinil)piridin- 2- ona (200 mg, 0.6 mmol), N-[3 -Bromo-4 -(2, 4- difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida (197 mg, 0.5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0.05 mmol) y K_3PO_4 (267 mg, 1.26 mmol) en dioxano (6 mL) y H_2O (0.6 mL) se agita a 70 °C bajo una atmósfera de argón durante 12 h. Después que la mezcla se concentra, el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 2: 1) para dar el compuesto del título (100 mg, 38 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.16-7.12 (m, 1 H), 6.99-6.91 (m, 2 H), 6.87-6.83 (m, 1 H), 6.78 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 024 (s, 9 H). LCMS $(M + H)^+$ = 517.

Etapa 5: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(5- etinil- 1 -metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil] etanosulfonamida



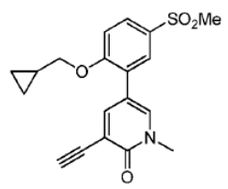
A una mezcla de N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -[1-metil- 6-oxo- 5- (2- trimetilsililetinil)piridin-3 -il]fenil]etanosulfonamida (100 mg, 0.19 mmol) en EtOH (10 mL) se agrega K_2CO_3 (157 mg, 1.14 mmol). La reacción se agita a 20 °C durante 12 h y se vierte en H_2O (30 mL) y se extrae con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica se lava con solución salina (20 mL), se seca sobre MgSO4 anhidro y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 56 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.14-7.11 (m, 1 H), 7.01-6.94 (m, 2 H), 6.89-6.86 (m, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.34 (s, 1 H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 445.

Ejemplo 284: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -etinil- 1-metilpiridin- 2- ona



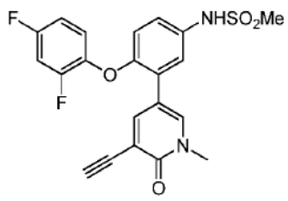
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 283, sustituyendo 2-bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -etilsulfonilbenceno por N-[3 -Bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida en la etapa 4. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.84-7.81 (m, 1 H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.96 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.35 (s, 1 H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.32- 1.27 (m, 4 H), 0.71-0.67 (m, 2 H), 0.40-0.37 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 372.

Ejemplo 285: 5 - [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -3 -etinil- 1 -metilpiridin- 2- ona



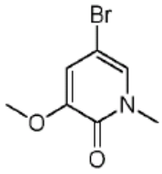
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 283, sustituyendo 2-bromo- 1 -(ciclopropilmetoxi)-4 -metilsulfonilbenceno por N-[3 -Bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida en la etapa 4. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.34 (s, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 1.28-1.27 (m, 1 H), 0.70 -0.68 (m, 2 H), 0.38 -0.37 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 358.

Ejemplo 286: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(5- etinil- 1 -metil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]metanosulfonamida



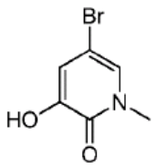
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 283, sustituyendo N-[3 -bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida por N-[3 -Bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida en la etapa 4. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.26-7.25 (m, 1 H), 7.15- 7.10 (m, 1 H), 7.03-6.94 (m, 2 H), 6.91-6.84 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.35 (s, 1 H), 3.04 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 431.

Ejemplo 287: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -(difluorometoxi)- 1-metilpiridin- 2- ona Etapa 1: 5- bromo-3 -metoxi- 1-metilpiridin- 2- ona



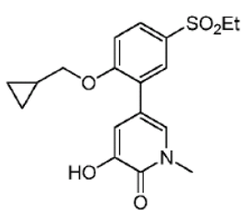
A una solución de 5 -bromo-3 -hidroxi- lH-piridin- 2- ona (5.00 g, 26.31 mmol) en DMF (100 mL) que se agita a 0 °C se agrega NaH (2.16 g, 53.95 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de 30 min se agrega, yodometano (9.33 g, 65.78 mmol) durante un periodo de 5 min. Después que la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se apaga con agua (20 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 mL X 3), se secan sobre Na_2SO_4, y se concentran in vacuo para dar el compuesto del título (5.5 g, 96 %). El material se pone adelante sin purificación adicional. LCMS $(M + H)^+$ = 219.

Etapa 2: 5 -bromo-3 -hidroxi- 1 -metilpiridin- 2- ona



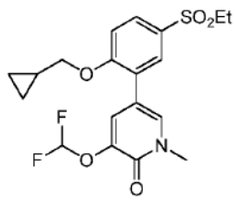
A una solución de 5- bromo-3 -metoxi- 1-metilpiridin- 2- ona (5.60 g, 25.7 mmol) se agita a 0 °C en DCM (100 mL) se agrega BBr_3 (12.87 g, 51.4 mmol). El baño de hielo se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Después que la mezcla se enfría a 0 °C, se apaga con MeOH (5 mL), se concentra hasta casi secado y se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (3 g, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.49 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.44 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 205.

Etapa 3: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -hidroxi- 1 -metilpiridin- 2- ona



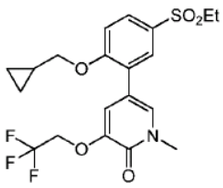
A una mezcla de 5 -bromo-3 -hidroxi- 1 -metilpiridin- 2- ona (1.00 g, 4.9 mmol), 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano (1.80 g, 4.9 mmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (5 mL) se agrega KPO_4 (3.12 g, 14.7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (358 mg, 0.49 mmol). Después de purgar la mezcla con nitrógeno, la mezcla se agita a 90 °C bajo irradiación en microondas durante 1 h. Después que la mezcla se filtra, el filtrado se concentra hasta secado. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (0.9 g, 51 %) como un sólido púrpura. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.81 (dd, J_1 = 8.8 Hz, = 2.4 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.16-7.15 (m, 2 H), 3.95 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.12 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.32- 1.27 (m, 4 H), 0.70-0.67 (m, 2 H), 0.39-0.36 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 364.

Etapa 4: 5 -[2- (ciclopropilmetoxi)-5 -etilsulfonilfenil] -3 -(difluorometoxi)- 1 -metilpiridin- 2-ona



Una mezcla de 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -hidroxi- 1-metilpiridin- 2- ona (50 mg, 0.14 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (252 mg, 1.65 mmol), K_2CO_3 (70 mg, 0.51 mmol) en dioxano (4 mL) se agita a 100 °C durante 18 h. Después que la mezcla se filtra, el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (16 mg, 28 %) como un sólido rosa claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.84 (m, 1 H) 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.13 (m, 3 H) 1.33-1.26 (m, 4 H) 0.72- 0.67 (m, 2 H) 0.39-0.36 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 414.

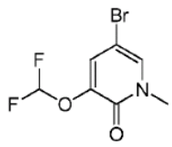
Ejemplo 288: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 1 -metil-3 -(2, 2, 2-trifluoroetoxi)piridin- 2- ona



Una mezcla de 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -hidroxi- 1-metilpiridin- 2- ona (50 mg, 0.14 mmol), 2, 2, 2- trifluoroetil trifluorometanosulfonato (33 mg, 0.14 mmol), Cs_2CO_3 (134.48 mg, 0.42 mmol) en DMF (2 mL) se agita a 20 °C durante 2 h Después que la mezcla se filtra, el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (29 mg, 47 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.84 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.14 (m, 2 H), 1.33-1.27 (m, 4 H), 0.72- 0.69 (m, 2 H), 0.39-0.35 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 446.

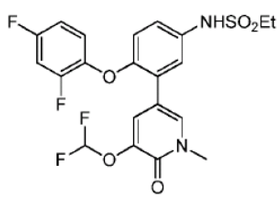
Ejemplo 289: N-[3 -[5- (difluorometoxi)- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il]-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil] etanosulfonamida

Etapa 1: 5 -bromo-3 -(difluorometoxi)- 1 -metilpiridin- 2- ona



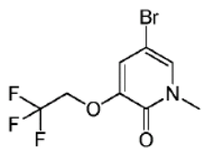
El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 4 en el Ejemplo 287, sustituyendo 5- bromo-3 -hidroxi- 1-metilpiridin- 2- ona por 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil] -3 -hidroxi- 1 -metilpiridin- 2- ona. LCMS (M + H) = 255.

Etapa 2: N-[3 -[5- (difluorometoxi)- 1-metil- 6-oxopiridin-3 -il]-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



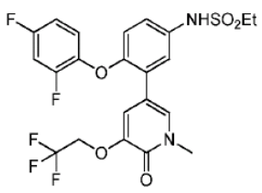
Una mezcla de 5- bromo-3 -(difluorometoxi)- 1-metilpiridin- 2- ona (50 mg, 0.20 mmol), N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2-il)fenil]etanosulfonamida (88 mg, 0.18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 mg) y K_3PO_4 (85 mg, 0.40 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (5 gotas) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 70 °C durante 8 h. Después que la mezcla se filtra, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 13 %) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.53 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.02- 6.97 (m, 2 H) 6.97-6.95 (m, 1 H) 6.77 (m, 1 H) 6.48 (bs, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.15 (q, J = 7.4 Hz, 2 H) 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 487.

Ejemplo 290: N-[4-(2, 4-difiuorofenoxi)-3 -[1-metil- 6-oxo- 5- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)piridin-3 -il]fenil]etanosulfonamida Etapa 1: 5- bromo- 1-metil-3 -(2, 2, 2- trifluoroetoxi)piridin- 2- ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 288, sustituyendo 5-bromo-3 -hidroxi- 1 -metilpiridin- 2- ona por 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil] -3 -hidroxi- 1 -metilpiridin- 2- ona. LCMS $(M + H)^+$ = 287.

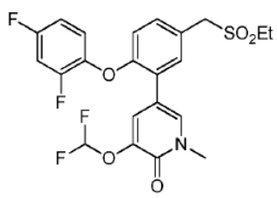
Etapa 2: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -[1-metil- 6-oxo- 5- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)piridin-3 -il]fenil] etanosulfonamida



Una mezcla de 5- bromo- 1-metil-3 -(2, 2, 2- trifluoroetoxi)piridin- 2- ona (50 mg, 0.18 mmol), N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)fenil] etanosulfonamida (79 mg, 0.18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 mg) y K_3PO_4 (76 mg, 0.36 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (5 gotas) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 70 °C

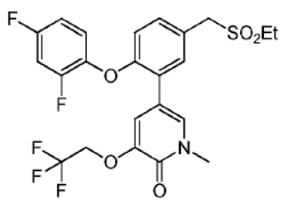
durante 8 h. Después que la mezcla se filtra, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 11 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (CDCls, 400 MHz) δ 7.39 (m, 1 H) 7.32 (m, 1 H) 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J_1 = 2.8 Hz, h = 8.8 Hz, 1 H) 6.99-6.93 (m, 2 H) 6.88-6.83 (m, 1 H) 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) 6.47 (b.s., 1 H), 4.56 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H) 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 519.

Ejemplo 291: 3-(difluorometoxi)- 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (etilsulfonilmetil)fenil] - 1 -metilpiridin- 2- ona



Una mezcla de 5- bromo-3 -(difluorometoxi)- 1-metilpiridin- 2- ona (50 mg, 0.20 mmol), 2- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (etilsulfonilmetil)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano (79 mg, 0.18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 mg) y K_3PO_4 (76 mg, 0.36 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (5 gotas) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 70 °C durante 8 h. Después que la mezcla se filtra, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.09-6.96 (m , 3 H) 6.93-6.88 (m , 1 H) 6.78 (m, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 2.97 (q, J = 7.6 Hz, 2 H) 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 486.

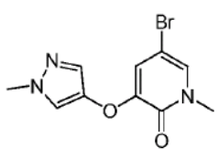
Ejemplo 292: 5 - [2- (2, 4-difluorofenoxi)-5 -(etilsulfonilmetil)fenil] - 1 -metil-3 -(2, 2, 2-trifluoroetoxi)piridin- 2- ona



Una mezcla de 5- bromo- 1-metil-3 -(2, 2, 2- trifluoroetoxi)piridin- 2- ona (50 mg, 0.18 mmol), 2- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (etilsulfonilmetil)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano (88 mg, 0.20 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 mg) y K_3PO_4 (85 mg, 0.40 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (5 gotas) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 70 °C durante 8 h. Después que la mezcla se filtra, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.41 (m, 2 H) 7.35 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 7.07-6.96 (m, 2 H) 6.92- 6.87 (m, 1 H) 6.80 (m, 1 H), 4.51 (m, 2 H) 4.21 (s, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 2.97 (m, 2 H) 1.44 (m, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 518.

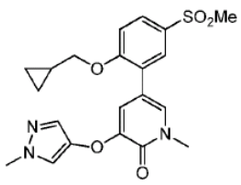
Ejemplo 293: 5 - [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -metil-3 -(1 -metilpirazol-4 -il)oxipiridin- 2- ona

Etapa 1: 5 -bromo-1 -metil-3 -(1 -metilpirazol-4 - il)oxipiridin-2 -ona



Una solución 0.3 M de 5- bromo-3 -cloro- 1-metilpiridin- 2- ona (124 mg, 0.56 mmol) en DMF se trata con CS_2CO_3 (546 mg, 1.7 mmol). La mezcla se somete a sonicación durante 30 seg antes de calentar a 140 °C mediante de microondas (normal) durante 150 min. La suspensión resultante se diluye con agua y se extrae con EtOAc (15 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, y se concentran in vacuo. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 60 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 19 %) como un sólido tostado. LCMS $(M + H)^+$ = 285.

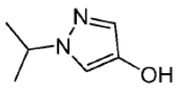
Etapa 2: 5 -[2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -metil-3 -(1 -metilpirazol-4 - il)oxipiridin-2 -ona



Una mezcla de 5 -bromo-1 -metil-3 -(1-metilpirazol-4 - il)oxipiridin- 2- ona (30 mg, 0.11 mmol), 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano (44 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg) y K_3PO_4 (57 mg, 0.26 mmol) en dioxano (1.5 mL) y agua (200 uL) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 75 °C durante 12 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 78 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.12 - 0.36 (m, 2 H) 0.46 - 0.61 (m, 2 H) 0.99 - 1.17 (m, 1 H) 3.14 - 3.23 (m, 3 H) 3.55 - 3.60 (m, 3 H) 3.75 - 3.83 (m, 3 H) 3.88 - 3.96 (m, 2 H) 7.18 - 7.32 (m, 2 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.68 - 7.91 (m, 4 H). LCMS $(M + H)^+$ = 430.

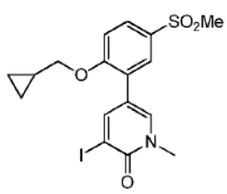
Ejemplo 294: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 1 -metil-3 -(1 -propan- 2-ilpirazol-4 - il)oxipiridin- 2- ona

Etapa 1: 1-propan- 2- ilpirazol-4 -ol



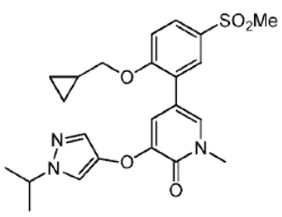
Una solución 0.4 M de 1-propan- 2- il-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2-il)pirazol (472 mg, 2 mmol) en THF que se agita a 0 °C se trata con una solución acuosa 2.5 M de NaOH (1.6 mL, 4 mmol) y 30 % de H_2O_2 (ac.) (453 µL, 4 mmol). El baño de hielo se retira y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Después que el pH se ajusta a 3 mediante la adición de H_2SO_4 2N acuoso, la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran in vacuo. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 90 %)) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 95 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+$ = 127.

Etapa 2: 5 -[2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -3 - yodo- 1 -metilpiridin- 2- ona



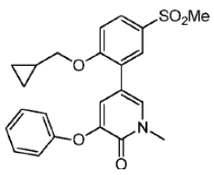
Una solución 0.2 M del compuesto del título (264 mg, 0.8 mmol) del Ejemplo 98 en DMF que se agita a 0 °C se trata con tres porciones iguales de N- yodosuccinimida (187 mg, 84 mmol). Después de 15 min, el baño de hielo se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trata con 10 % de tiosulfato de sodio (ac.) (5 mL) y se extrae con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran in vacuo para proporcionar un sólido crudo. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (0 a 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (333 mg, 91 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+$ = 460.

Etapa 3: 5 -[2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -metil-3 -(1 -propan- 2- ilpirazol-4 - il)oxipiridin- 2- ona



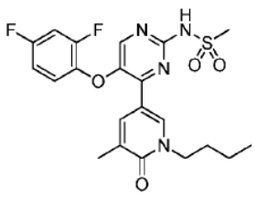
Una mezcla de 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-3 - yodo- 1-metilpiridin- 2- ona (91 mg, 0.2 mmol), 1-propan- 2- ilpirazol-4 -ol (45 mg, 0.36 mmol), CuI (4 mg, 10 %), 2,2,6,6-tetrametil-3,5- heptanodiona (8 uL, 0.04 mmol) y K_3PO_4 (85 mg, 0.4 mmol) en DMSO (1 mL) se purga con nitrógeno durante 10 min, se tapa, y se calienta a 110 °C durante 13 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.18 - 0.26 (m, 2 H) 0.44 - 0.53 (m, 2 H) 1.03 - 1.10 (m, 1 H) 1.37 - 1.43 (m, 6 H) 3.17 - 3.21 (m, 3 H) 3.54 - 3.61 (m, 3 H) 3.87 -3.93 (m, 2 H) 4.33 - 4.46 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.33 - 7.36 (m, 1 H) 7.70 - 7.74 (m, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 4 H). LCMS $(M + H)^+$ = 458.

Ejemplo 295: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 1 -metil-3 -fenoxipiridin- 2- ona



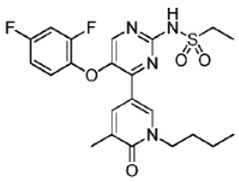
El compuesto del título se prepara en una forma similar a la etapa 3 del Ejemplo 294, sustituyendo fenol por 1-propan- 2- ilpirazol-4 -ol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.23 - 0.30 (m, 2 H) 0.41 - 0.50 (m, 2 H) 1.05 - 1.16 (m, 1 H) 3.17 - 3.22 (m, 3 H) 3.54 - 3.61 (m, 3 H) 3.88 - 3.97 (m, 2 H) 6.95 - 7.01 (m, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H). LCMS (M + H)$^+$ = 426

Ejemplo 296: N-[4-(1-butil- 5- metil- 6-oxopiridin-3 -il)- 5- (2, 4-difluorofenoxi)pirimidin- 2- il]metanosulfonamida



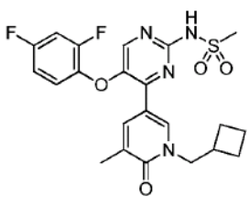
El compuesto del título se prepara en cuatro etapas en una forma similar al Ejemplo 248 excepto que 1- yodobutano se sustituye por bromometilciclopropano en la etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.04-6.95 (m, 2 H), 6.90-6.88 (m, 1 H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.75- 1.72 (m, 2 H), 1.39-1.33 (m, 2 H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 465.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 297: N-[4-(1-butil- 5- metil- 6-oxopiridin-3 -il)- 5- (2, 4-difluorofenoxi)pirimidin- 2-il]etanosulfonamida



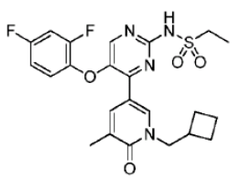
El compuesto del título se prepara en cuatro etapas en una forma similar al Ejemplo 248 excepto que 1- yodobutano se sustituye por bromometilciclopropano en la etapa 1 y $EtSO_2NH_2$ se sustituye por $MeSO_2NH_2$ en la etapa 4. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.83 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.04-6.95 (m, 2 H), 6.94-6.88 (m, 1 H), 4.00 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.64 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.75- 1.72 (m, 2 H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.37-1.33 (m, 2 H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 479.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 298: N-[4-[l-(ciclobutilmetil)- 5- metil- 6-oxopiridin-3 -il]- 5- (2, 4-difluorofenoxi)pirimidin- 2- il]metanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en cuatro etapas en una forma similar al Ejemplo 248 excepto que 1-(bromometil)ciclobutano se sustituye por bromometilciclopropano en la etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.96 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.91-6.89 (m, 1 H), 4.03 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.82- 2.74 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.04-2.03 (m, 2 H), 1.89-1.85 (m, 2 H), 1.79-1.74 (m, 2 H). LCMS: 477.1 $(M + H)^+$

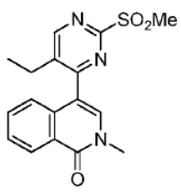
Ejemplo 299: N-[4-[l-(ciclobutilmetil)- 5- metil- 6-oxopiridin-3 -il]- 5- (2, 4-difluorofenoxi)pirimidin- 2- il]etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en cuatro etapas en una forma similar al Ejemplo 248 excepto que -(bromometil)ciclobutano se sustituye por bromometilciclopropano en la etapa 1 y $EtSO_2NH_2$ se sustituye por $MeSO_2NH_2$ en la etapa 4. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.97-6.88 (m, 1 H), 4.02 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.63 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.80-2.76 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.04- 2.03 (m, 2 H), 1.89-1.76 (m, 4 H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 491.1 $(M + H)^+$

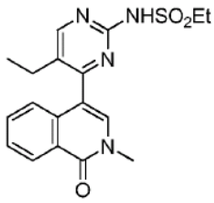
Ejemplo 300: N- [5 -etil-4 -(2 -metil- 1-oxoisoquino lin-4 - il)pirimidin- 2- il] etanosulfonamida

Etapa 1:



Se prepara 4-cloro- 5- etil- 2- metilsulfonilpirimidina en una forma similar al Ejemplo 152, etapas 2- 4 excepto que etil butanoato se sustituye por etil 2- (ciclopropilmetoxi)acetato en la etapa 2. De esta forma se prepara, 4-cloro- 5- etil- 2- metilsulfonilpirimidina y el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 se hacen reaccionar en una forma similar como el Ejemplo 152, etapa 5. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1: 1-0: 1) da el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 77 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.90 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.64-7.55 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 2.67 (q, J = 8 Hz, 2 H), 1.17(t, J = 8 Hz, 3 H). LCMS: 344.0 (M + 1) +

Etapa 2: N- [5 -etil-4 -(2 -metil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)pirimidin- 2- il] etanosulfonamida



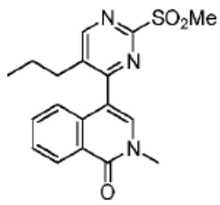
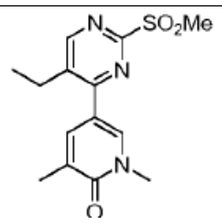
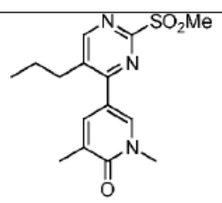
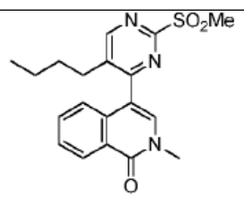
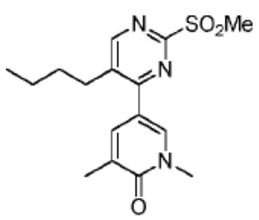
El compuesto del título de la etapa 1 se trata con $EtSO_2NH_2$ en una forma similar al Ejemplo 155 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.59 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.64 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2.52 (q, J = 8 Hz, 2 H), 1.44 (t, J = 8 Hz, 3 H), 1.09 (t, J = 8 Hz, 3 H).

LCMS: 373.0 $(M + 1)^+$

Los Ejemplos 301, 303-305 en la Tabla 16 se preparan en una forma similar de múltiples etapas como en el Ejemplo 300, etapa 1 en donde etil pentanoato se convierte a 4-cloro- 2-metilsulfonil- 5- propilpirimidina y etil hexanoato se convierte a 5- butil-4 -cloro- 2-metilsulfonilpirimidina. De esta forma se prepara, el 4-cloro- 2- metilsulfonil- 5-propilpirimidina y el 5- butil-4 -cloro- 2- metilsulfonilpirimidina cada uno se acopla al compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 o 1 ,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan- 2- il)-2(lH)-piridinona en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5 para dar el compuesto del título. El Ejemplo 302 se prepara a partir de 4-cloro- 5- etil- 2-metilsulfonilpirimidina (descrito en el Ejemplo 300, etapa 1) y 1 ,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-2(lH)-piridinona que también se hacen reaccionar en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5.

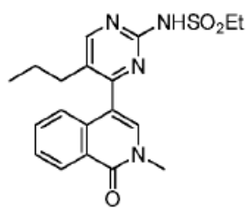
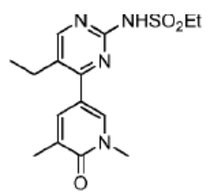
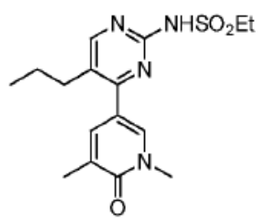
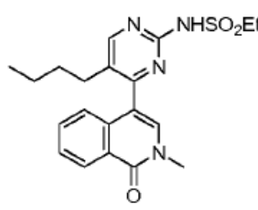
El Ejemplo 302 en la Tabla 16 se prepara a partir de 4-cloro- 5- etil- 2- metilsulfonilpirimidina (descrito en el Ejemplo 300, etapa 1) y 1 ,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan- 2- il)-2(lH)-piridinona que también se hacen reaccionar en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5.

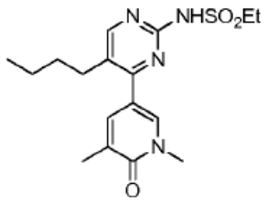
Tabla 16

Ej. No.	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
301		2-metil -4- (2-metilsulfonil -5-propilpirimidin -4- il) isoquinolin -1- ona	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.88 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.65- 7.55 (m, 2 H), 7.06 (d, J =8 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 2.61 (t, J = 8 Hz, 2 H), 1.56-1.50 (m, 2 H), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	358
302		5- (5-etil -2-metilsulfonilpirimidin -4- il) -1,3-dimetilpiridin -2-ona	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.73 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 2.90 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.23(s, 3 H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)	308
303		1,3-dimetil -5- (2-metilsulfonil -5-propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona	322	
304		4- (5-butil -2-metilsulfonilpirimidin -4- il -2-metilisoquinolin -1-ona	372	
305		5- (5-butil -2-metilsulfonilpirimidin -4- il) -1,3-dimetilpiridin -2-ona	$CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.70 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 2.84 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.68 (m, 2 H, sobrepuesto con pico de agua), 1.41 (m, 2 H), 0.96(t, J = 7.2 Hz, 3 H).	336

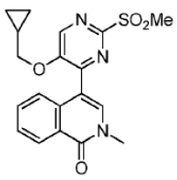
Los Ejemplos 306-310 en la Tabla 17 se preparan en una forma similar como el Ejemplo 300, etapa 2 en donde los Ejemplos 301-305 cada uno se tratan con $EtSO_2NH_2$ para dar el compuesto del título.

Tabla 17

Ej. No.	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)	Preparado de Ej No.
306		N- [4- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.58 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.67-3.61 (m, 2 H), 2.47 (t , J = 8 Hz, 2 H), 1.51-1.47 (t, J = 2 8 Hz, 2 H), 1.45-1.41 (t, J = 8 Hz, 3 H), 0.81 (t, J = 8 Hz, 3 H).	387	301
307		N- [4- (1,5- dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- etilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.47 (s, ^{1}H), 7.69 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.67 (m, 5 H), 2.75 (q, J = 8 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.45 (t, J = 8 Hz, 3 H), 1.26 (t, J = 8 Hz, 3 H)	337	302
308		N- [4- (1,5- dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 3.69 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.65 (d, J = 8 Hz, 3 H), 2.66 (q, J = 8 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.62- 1.60 (m, 2 H), 1.45 (t, J = 8 Hz, 3 H), 0.98 (t, J = 8 Hz, 3 H)	351	303
309		N- [5-butil -4- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.57 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.65-7.61 (m, 1 H), 7.58-7.53 (m, 1 H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.67-3.61 (m, 2 H), 2.48 (t , J = 8 Hz, 2 H), 1.46-1.39 (m, 5 H), 1.23-1.16 (m, 2 H), 0.76 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)	401	304

310		N- [5-butil -4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.47 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.68- 3.62 (m, 5 H), 2.69 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.55- 1.46 (m, 2 H), 1.40- 1.37 (m, 5 H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)	365	305

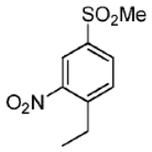
Ejemplo 311: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilsulfonilpiridin-4-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



El compuesto del título del Ejemplo 152, etapa 5 se purifica mediante HPLC preparativo para dar un polvo color crema. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.53 (s, 2 H), 7.67-7.63 (m, 2 H), 7.57-7.52 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 1.17 (m, 1 H), 0.61 (m, 2 H), 0.30 (m, 2 H). LCMS: 386.1 (M + 1)+

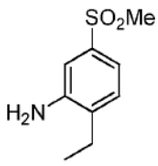
Ejemplo 312: 5- (2- etil- 5- metilsulfonilfenil)- 1-metilpiridin- 2- ona

Etapa 1: 1-etil-4 -metilsulfonil-2 -nitrobenceno



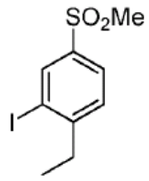
Se calientan bromo-4 -metilsulfonil- 2- nitrobenceno (2 g, 7.0 mmol), ácido etilborónico (0.57 g, 7.7 mmol), K_2CO_3 (3.0 g, 21mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.29 g, 0.35mmol) en 1 ,4-dioxano/agua (4: 1) (24 mL) a 85 °C bajo N_2 durante la noche. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 6: 1) da el compuesto del título (0.66 g, 40 %) como un sólido marrón.

Etapa 2: 2- etil- 5- metilsulfonilanilina



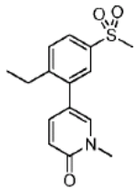
El compuesto del título de la etapa 1 (0.6 g, 2.6 mmol) y paladio sobre carbono (0.18 g) en CH_3OH (20 mL) se hidrogena a 1 atm. durante 6 h. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 6: 1) da el compuesto del título (0.49 g, 94 %) como un líquido marrón.

Etapa 3: 1-etil- 2- yodo-4 -metilsulfonilbenceno



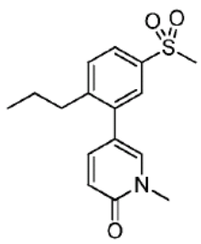
Al compuesto del título de la etapa 2 (155 mg, 0.8 mmol) en HCl 5M (3mL) y H_2O (4 mL), se enfría a 0 °C, se agrega $NaNO_2$ (66 mg, 0.96 mmol). Después de agitación 0 °C durante 30 min, se agrega KI (1.33 g, 8 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente & se agita 1 h. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 3: 1) da el compuesto del título (213 mg, 86 %) como un sólido marrón.

Etapa 4: 5- (2- etil- 5- metilsulfonilfenil- 1-metilpiridin- 2- ona



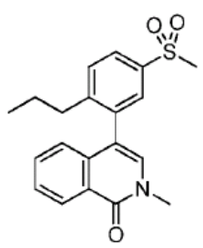
El compuesto del título de la etapa 3 (62 mg, 0.2 mmol), 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (57 mg, 0.24 mmol), K_2CO_3 (82 mg, 0.6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (6.2 mg) en 1 ,4-dioxano/agua (4: 1) (5 mL) se calientan a 85 °C bajo N_2 durante la noche. La cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1: 1) da el compuesto del título (56.6 mg, 97 %) como un aceite marrón. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.66 (3 H, t, J = 6.0 Hz), 2.63-2.71 (2 H, m), 3.05 (3 H, s), 3.60 (3 H, s), 6.64 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.28-7.33 (2 H, m), 7.48 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.70 (1 H, s), 7.82- 7.85 (1 H, m). LCMS: 292 (M + 1)+

Ejemplo 313: 1 -metil-5 -(5 -metilsulfonil- 2- propilfenil)piridin- 2- ona



El compuesto del título se prepara en cuatro etapas en una forma similar al Ejemplo 312, etapas 1-4 excepto que ácido propilborónico se sustituye por ácido etilborónico en la etapa 1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 15.2 Hz, 2 H), 7.62-7.58 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 2.74-2.78 (m, 2 H), 1.63-1.58 (m, 2 H), 0.93-0.90 (m, 3 H).). LCMS: 306 $(M + 1)^+$

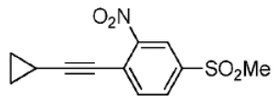
Ejemplo 314: 2- metil-4 -(5 -metilsulfonil- 2- propilfenil)isoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en cuatro etapas en una forma similar al Ejemplo 312, etapas 1-4 excepto que ácido propilborónico se sustituye por ácido etilborónico en la etapa 1 y el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 se sustituye por 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona en la etapa 4. ^{1}H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 8.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.71-7.67 (m, 2 H) , 7.63-7.59 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.18 (m, 3 H), 2.64-2.57 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 1.59-1.50 (m, 2 H), 0.82- 0.78 (m, 3 H).). LCMS: 356 $(M + 1)^+$

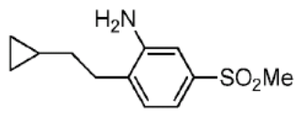
Ejemplo 315: 5 - [2- (2- ciclopropiletil)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -metilpiridin- 2- ona

Etapa 1: 2- (2- ciclopropiletinil)- 5- metilsulfonil anilina



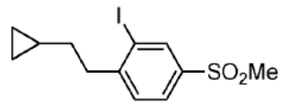
Se calienta bromo-4 -metilsulfonil- 2- nitrobenceno (1.5 g, 5.36 mmol), etinilciclopropano (0.7 g, 10.72 mmol), K_2CO_3 (1.5 g, 10.72 mmol) en CH_3CN (30 ml), $Pd(ACN)_2Cl_2$ (55.5 mg, 0.21 mmol) y X-phos (128 mg, 0.27 mmol) bajo N_2 a 45 °C durante 3 H. El tratamiento final de extracción de EA y TLC preparativo (PE: EtOAc = 5: 1) da el compuesto del título (1.2 g).

Etapa 2: 2- (2- ciclopropiletil)- 5- metilsulfonil anilina



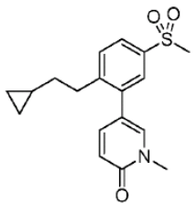
El compuesto del título de la etapa 1 (1.2 g) se hidrogena en MeOH (45 mL) en una forma similar al Ejemplo 312, etapa 2. El HPLC preparativo da el compuesto del título (422 mg, 41 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.19-7.13 (m, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.60-2.56 (m, 2 H), 1.50-1.44 (m, 2 H) 0.68-0.65 (m, 1 H), 0.43-0.38 (m, 2 H), 0.03-0.01 (m, 2 H).

Etapa 3: 1-(2- ciclopropiletil)- 2- yodo-4 -metilsulfonilbenceno



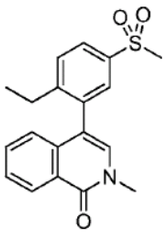
El compuesto del título de la etapa 2 (442 mg, 1.85 mmol) en HCl 5M (10 mL) se trata con $NaNO_2$ (167 mg, 2.41 mmol) seguido por KI (3.07 g, 18.50 mmol) en H_2O (8 ml) en una forma similar al Ejemplo 312, etapa 3. El tratamiento final de extracción de EA & la cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 10: 1) da el compuesto del título (600 mg, 93 %).^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.86-2.82 (m, 2 H), 1.47-1.41 (m, 2 H), 0.69-0.64 (m, 1 H), 1.42- 0.37 (m, 2 H), 0.04-0.01 (m, 2 H).

Etapa 4: 5 -[2- (2- ciclopropiletil)-5 -metilsulfonilfenil] - 1 -metilpiridin- 2- ona



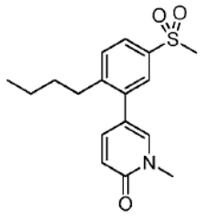
El compuesto del título de la etapa 3 (120 mg, 0.34 mmol), 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (89 mg, 0.37 mmol), Na_2CO_3 (72 mg,0.68 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg) en DMF/H_2O (6 ml/1.5 ml) bajo N_2 se calienta a 100 °C durante 1 h. El tratamiento final de extracción de EA y TLC preparativo (PE: EtOAc = 0: 1) da el compuesto del título (62 mg, 55 %). ^{1}H RMN (CD3OD, 400 MHz): δ 7.92 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.65- 7.61 (m, 2 H), 6.69 (m, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 2.89-2.86 (m, 2 H), 1.51-1.45 (m, 2 H), 0.68-0.65 (m, 1 H), 0.45- 0.40 (m, 2 H), 0.04-0.00 (m, 2 H). LCMS: 332 $(M + 1)^+$

Ejemplo 316: 4-(2- etil- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona



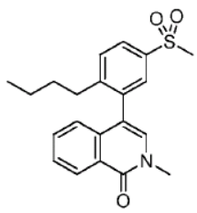
El compuesto del título del Ejemplo 312, etapa 3 se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 en una forma similar al Ejemplo 312, etapa 4 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.10 (3 H, t, J = 8.0 Hz), 2.51-2.56 (2 H, m), 3.10 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 6.97-7.02 (2 H, m), 7.52- 7.59 (3 H, m), 7.80 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 8.54 (1 H, d, J = 8.0 Hz). LCMS: 342 $(M + 1)^+$

Ejemplo 317: 5 -(2- butil-5 -metilsulfonilfenil)- 1 -metilpiridin- 2- ona



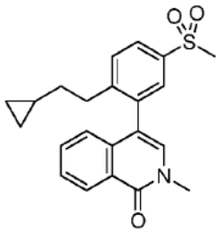
El compuesto del título se prepara en cuatro etapas en una forma similar al Ejemplo 312, etapas 1-4 excepto que ácido butilborónico se sustituye por ácido etilborónico en la etapa 1. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): δ 0.89 (3 H, t, J = 8.0 Hz), 1.28-1.35 (2 H, m), 1.54-1.58 (2 H, m), 2.73-2.77 (2 H, m), 3.16 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 6.67 (1 H, d, J = 4.0 Hz), 7.58-7.62 (2 H, m), 7.78 (2 H, d, J = 12.0 Hz), 7.89-7.92 (1 H, m). LCMS: 320 $(M + 1)^+$

Ejemplo 318: 4-(2- butil-5 -metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



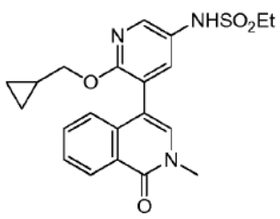
El compuesto del título se prepara en cuatro etapas en una forma similar al Ejemplo 312, etapas 1-4 excepto que ácido butilborónico se sustituye por ácido etilborónico en la etapa 1 y el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 se sustituye por l-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona en la etapa 4. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d4): δ 0.73 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.14-1.21 (2 H, m), 1.43-1.51 (2 H, m), 2.45- 2.64 (2 H, m), 3.17 (3 H, s), 3.70 (3 H, s), 7.07 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1 H, s), 7.57-7.70 (3 H, m), 7.82 (1 H, d, J = 3.0 Hz), 7.98-8.01 (1 H, m), 8.44-8.47 (1 H, m). LCMS: 370 (M + 1)+

Ejemplo 319: 4-[2- (2- ciclopropiletil)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título del Ejemplo 315, etapa 3 se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 en una forma similar al Ejemplo 315, etapa 4 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J_1 = .0 Hz, 1 H), 7.92- 7.86 (m, 2 H), 7.82- 7.79 (m, 2.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 2 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.94-2.89 (m, 1 H), 2.83-2.77 (m, 1 H), 1.64-1.55 (m, 2 H), 0.75- 0.71 (m, 1 H), 0.51-0.47 (m, 2 H), 0.01-0.00 (m, 2 H). LCMS: 382 $(M + 1)^+$

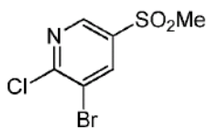
Ejemplo 320: N-[6-(ciclopropilmetoxi)-5 -(2 -metil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)piridin-3 -il] etanosulfonamida



Una mezcla de N-[5- bromo- 6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3 -il]etanosulfonamida (60 mg, 0.21 mmol), 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (77 mg, 0.23 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg), XPhos (7 mg), y K_3PO_4 (111 mg, 0.51 mmol) en dioxano (1.2 mL) y agua (140 uL) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 70 °C durante 2 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 52 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.09 - 0.15 (m, 2 H) 0.29 - 0.40 (m, 2 H) 0.97 - 1.08 (m, 1 H) 1.20 - 1.28 (m, 3 H) 3.07 - 3.16 (m, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 4.02 - 4.18 (m, 2 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.52 (s, 3 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 8.27 - 8.33 (m, 1 H) 9.47 - 10.31 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 414.

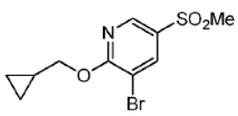
Ejemplo 321: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilpiridin-3 -il]- 2- metilisoquinolin- 1-ona

Etapa 1: 3-bromo- 2- cloro- 5- metilsulfonilpiridina



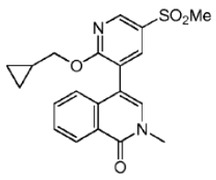
Una solución 0.5 M de cloruro 5- bromo- 6-cloropiridina-3 -sulfonilo (1.5 g, 5.2 mmol) en THF se agrega en forma de gotas a una mezcla de $NaHCO_3$ (521 mg) y se agita a temperatura ambiente sulfito de sodio (847 mg) en agua (15 mL). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 2 H. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con yodometano (1.5 mL, 23 mmol) y luego se calienta a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc (20 ml X 3); las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, solución salina, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran in vacuo. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (952 mg, 68 %). LCMS $(M + H)^+$ = 271.

Etapa 2: 3-bromo- 2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilpiridina



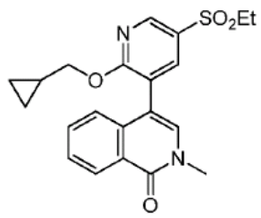
Una solución de ciclopropilmetanol (146 uL, 1.8 mmol) se agita en DMF (3 mL) a 0 °C se trata con NaH (75 mg, 1.9 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de agitación a 0 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se trata con una solución de 3-bromo- 2- cloro- 5- metilsulfonilpiridina (400 mg, 1.5 mmol) en DMF (3 mL) mediante la adición en forma de gotas. Después que el baño de hielo se retira, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 85 %) en hexanos para dar el compuesto del título (298 mg, 65 %). LCMS $(M + H)^+$ = 307.

Etapa 3: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- -metilsulfonilpiridin-3 -il]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



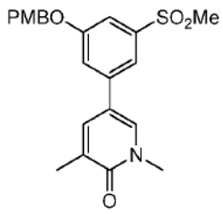
Una mezcla de 3-bromo- 2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilpiridina (67 mg, 0.22 mmol), 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (60 mg, 0.21 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg), XPhos (7 mg), y K_3PO_4 (111 mg, 0.51 mmol) en dioxano (1.2 mL) y agua (140 uL) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 70 °C durante 2 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.12 - 0.26 (m, 2 H) 0.28 - 0.47 (m, 2 H) 1.02 - 1.15 (m, 1 H) 3.30 - 3.32 (m, 3 H) 3.54 - 3.62 (m, 3 H) 4.02 - 4.41 (m, 2 H) 7.17 -7.27 (m, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 8.16 - 8.22 (m, 1 H) 8.26 - 8.35 (m, 1 H) 8.70 - 8.79 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 385.

Ejemplo 322: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilpiridin-3 -il]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 321, sustituyendo yodoetano por yodometano en la etapa 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.09 - 0.15 (m, 2 H) 0.31 - 0.40 (m, 2 H) 0.98 - 1.07 (m, 1 H) 1.20 - 1.28 (m, 3 H) 3.07 - 3.17 (m, 2 H) 3.54 -3.58 (m, 3 H) 3.99 - 4.16 (m, 2 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 3 H) 7.63 - 7.70 (m, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H) 9.40 - 10.08 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 399.

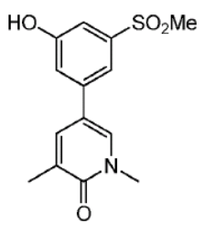
Ejemplo 323: 5- [3 -[(4-metoxifenil)metoxi]- 5- metilsulfonilfenil]-l ,3-dimetilpiridin- 2- ona



Una mezcla de 1-bromo-3 -[(4-metoxifenil)metoxi]- 5- metilsulfonilbenceno (450 mg, 1.2 mmol), 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (300 mg, 1.2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (88 mg) y K_3PO_4 (654 mg, 3 mmol) en dioxano (8 mL) y agua (800 uL) se purga con nitrógeno durante 7 min, se tapa, y se calienta a 75 °C durante 1 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (416 mg, 83 %) como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.05 - 2.14 (s, 3 H) 3.25 - 3.28 (s, 3 H) 3.49 - 3.57 (s, 3 H) 3.74 -3.81 (s, 3 H) 5.12 - 5.22 (s, 2 H) 6.93 - 7.03 (m, 2 H) 7.34 - 7.47 (m, 3 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 8.14 - 8.22 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 414.

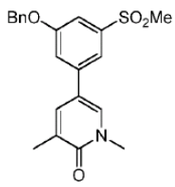
Ejemplo 324: 1 ,3-dimetil- 5- (3-metilsulfonil- 5- fenilmetoxifenil)piridin- 2- ona

Etapa 1: 5- (3-hidroxi- 5- metilsulfon lfenil)-1,3-dimetilpiridin- 2- ona



Una solución de 5- [3 -[(4-metoxifenil)metoxi]- 5- metilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin- 2- ona (410 mg, 1 mmol) en AcOH (10 mL) se calienta a 100 °C durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora hasta secado in vacuo. El residuo resultante se diluye con agua y se extrae con EtOAc (50 ml X 3); las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran in vacuo. El sólido resultante se suspende en éter de dietilo, se somete a sonicación durante 3 min, y se filtra. La torta de filtro se recolecta para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 68 %) como un sólido gris. LCMS $(M + H)^+$ = 294.

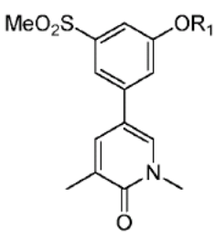
Etapa 2: 1 ,3 -dimetil-5 -(3 -metilsulfonil-5 -fenilmetoxifenil)piridin- 2- ona

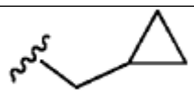
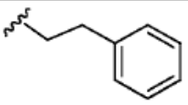
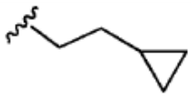
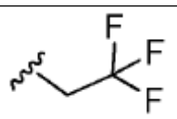
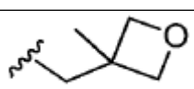


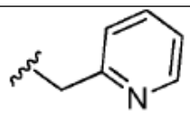
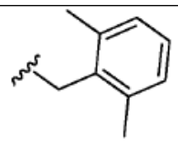
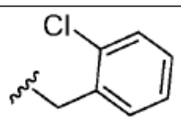
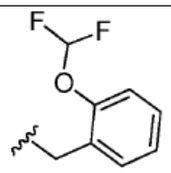
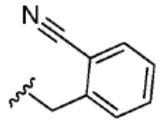
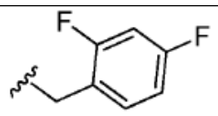
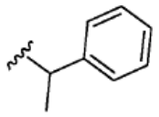
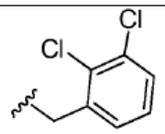
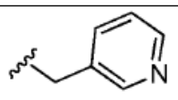
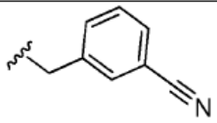
Una mezcla tapada de 5- (3-hidroxi- 5- metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin- 2- ona (25 mg, 0.085 mmol), bromuro de bencilo (20 mg, 0.12 mmol), y Na_2CO_3 (18 mg, 0.17 mmol) en DMF (600 uL) se calienta a 80 °C durante 90 min. La mezcla se filtra y la torta de filtro se lava con ACN (500 uL), el filtrado se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 25 %) como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 -2.13 (m, 3 H) 3.26 - 3.28 (m, 3 H) 3.51 - 3.57 (m, 3 H) 5.22 - 5.34 (m, 2 H) 7.33 - 7.47 (m, 4 H) 7.48 - 7.53 (m, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 1 H) 8.17 -8.22 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 384.

Para los Ejemplos 325- 340 en la Tabla 18, el compuesto del título de la etapa 1 en el Ejemplo 324 se O-alquilata con el haluro alquilo apropiado en una forma similar a la Etapa 2 del Ejemplo 324. Para los Ejemplos 332- 340, Cs_2CO_3 se sustituye por Na_2CO_3.

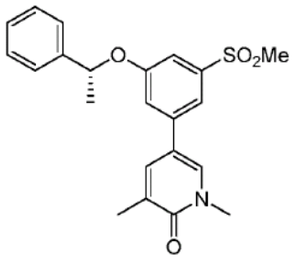
Tabla 18



Ej. No.	R^1	Nombre	MS (M+H)
325		5- [3- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	348
326		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (2-feniletoxi) fenil] piridin -2- ona	398
327		5- [3- (2-ciclopropiletoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	362
328		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona	376
329		1,3-dimetil -5- [3- [(3-metiloxetan -3- il) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] piridin -2- ona	378

330		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (piridin -2-ilmetoxi) fenil] piridin -2- ona	385
331		5- [3- [(2,6-dimetilfenil) metoxi] -5-metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	412
332		5- [3- [(2-clorofenil) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	419
333		5- [3- [[2- (difluorometoxi) fenil] metoxi] -5-metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	450
334		2- [[3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5-metilsulfonilfenoxi]metil] benzonitrilo	409
335		5- [3- [(2,4-difluorofenil) metoxi] -5-metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	420
336		1,3-dimethy1 -5- [3-metilsulfonil -5- (1-feniletoxi) fenil] piridin -2- ona	398
337		5- [3- [(2,3-diclorofenil) metoxi] -5-metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	453
338		1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (piridin -3-ilmetoxi) fenil] piridin -2- ona	385
339		3- [[3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5-metilsulfonilfenoxi]metil] benzonitrilo	409
340		5- (3-but -2- inoxi -5- metilsulfonilfenil) -1,3-dimetilpiridin -2- ona	346

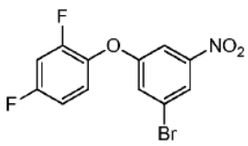
Ejemplo 341: 1,3-dimetil- 5- -metilsulfonil- 5- [(1 R)- 1-feniletoxi]fenil]piridin- 2-ona



Una solución de (1 S)- 1-feniletan- 1-ol (14 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL) se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno que se trata con trifenilfosfino (38 mg, 0.15 mmol) y 5- (3-hidroxi- 5- metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin- 2- ona (33 mg, 0.11 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se trata con DIAD (29 mg, 0.15 mmol). La salida de nitrógeno se retira y la mezcla se agita (sistema cerrado) durante 18 h. Después que la mezcla de reacción se diluye con EtOAc (10 ml), se lava con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio (ac.), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra in vacuo. El residuo crudo se diluye con ACN (1 mL) y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 48 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 (d. J = 6.4, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 3.52 (s, 3 H) 5.70 - 5.80 (q. J = 6.4, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 3 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 7.73 - 7.80 (m, 1 H) 8.08 - 8.15 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 398.

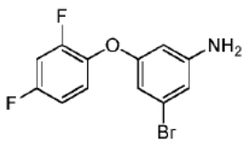
Ejemplo 342: N-[3 -(2, 4-difluorofenoxi)- 5- (1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil]etanosulfonamida

Etapa 1: 1-(3-bromo- 5- nitrofenoxi)-2, 4-difluorobenceno



Una mezcla de 2, 4-difluorofenol (286 mg, 2.2 mmol) y 1-bromo-3 -fluoro- 5- nitrobenceno (440 mg, 2 mmol) en DMF (4.5 mL) se trata con K_2CO_3 (304 mg, 2.2 mmol). La mezcla se calienta a 100 °C mediante de microondas (normal) durante 5h. La suspensión resultante se diluye con agua y se extrae con EtOAc (15 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaOH 1N (ac.) (15 mL), agua (15 mL), solución salina, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran in vacuo. El sólido crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 25 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 30 %) como un sólido amarillo. LCMS $(M + H)^+$ = 339.

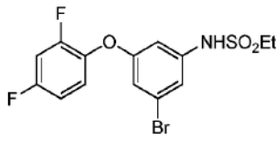
Etapa 2: 3-bromo- 5- (2, 4-difluorofenoxi)anilina



Una mezcla de 1-(3-bromo- 5- nitrofenoxi)-2, 4-difluorobenceno (54 mg, 0.16 mmol), cloruro de amonio (18 mg, 0.32 mmol), y polvo de hierro (45 mg, 0.80 mmol) se suspende en THF (300 uL), se calienta agua (100 uL) y etanol (300 uL) a 100 °C utilizando irradiación de microondas (normal) durante 3 h. La mezcla de reacción cruda se filtra a través de un tapón corto de celita; el tapón de celita se lava con MeOH (~ 5 mL). El filtrado resultante se concentra in vacuo. El residuo resultante se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con solución saturada de bicarbonato (ac.), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se concentra in vacuo. El sólido crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel

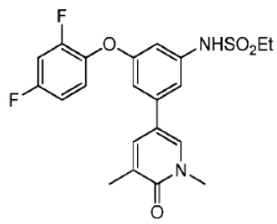
de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 to 20 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 100 %) como un sólido amarillo. LCMS $(M + H)^+$ = 301.

Etapa 3: N-[3 -bromo- 5- (2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida



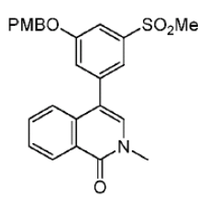
Se agrega en forma de gotas cloruro etilsulfonilo (15 uL, 0.16 mmol) a una solución agitada de 3-bromo- 5- (2, 4-difluorofenoxi)anilina (48 mg, 0.16 mmol) y piridina (40 uL, 0.48 mmol) en DCM (320 uL) a 0 °C bajo nitrógeno. Después que mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 12 h, se trata con HCl 1N (1 mL) y se extrae con DCM (3 X 5 mL); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo. El sólido crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 60 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 95 %) como un sólido tostado. LCMS $(M + H)^+$ = 393.

Etapa 4: N-[3 -(2, 4-difluorofenoxi)- 5- (1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)fenil] etanosulfonamida



Una mezcla de N-[3 -bromo- 5- (2, 4-difluorofenoxi)fenil]etanosulfonamida (70 mg, 0.17 mmol), 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (44 mg, 0.18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg) y K_3PO_4 (92 mg, 0.42 mmol) en dioxano (1 mL) y agua (133 uL) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 75 °C durante 1 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (0 a 10 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 94 %) como un sólido casi blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 - 1.22 (m, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 3.08 - 3.20 (m, 2 H) 3.50 (s, 3 H) 6.65 -6.70 (m, 1 H) 6.92 - 6.96 (m, 1 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 1 H) 7.47 - 7.55 (m, 1 H) 7.56 - 7.59 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 9.76 - 9.94 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 435.

Ejemplo 343: 4- [3 -[(4-metoxifenil)metoxi] -5 -metilsulfonilfenil] - 2- metilisoquinolin- 1 -ona

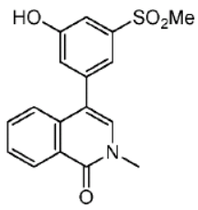


Una mezcla de 1-bromo-3 -[(4-metoxifenil)metoxi]- 5- metilsulfonilbenceno (103 mg, 0.28 mmol), 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (79 mg, 0.28 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg) y K_3PO_4 (153 mg, 0.7 mmol) en dioxano (1.9 mL) y agua (100 uL) se purga con nitrógeno durante 10 min, se tapa, y se calienta a 75 °C durante 15 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (100 mg,

80 %) como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.30 (s, 3 H) 3.58 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 5.14 - 5.28 (m, 2 H) 6.88 - 7.04 (m, 2 H) 7.32 - 7.80 (m, 9 H) 8.29 -8.43 (m, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 450.

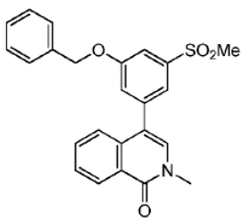
Ejemplo 344: 2- metil-4 -(3-metilsulfonil- 5- fenilmetoxifenil)isoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 4-(3-hidroxi- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona



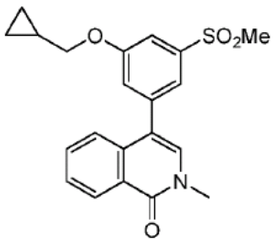
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 324, sustituyendo 4-[3 -[(4-metoxifenil)metoxi] -5 -metilsulfonilfenil] - 2- metilisoquinolin- 1 -ona por 5 -[3 -[(4-metoxifenil)metoxi]- 5- metilsulfonilfenil]- 1 ,3-dimetilpiridin- 2- ona en la etapa l . LCMS $(M + H)^+$ = 330.

Etapa 2: 2- metil-4 -(3 -metilsulfonil-5 -fenilmetoxifenil)isoquinolin- 1 -ona



Una mezcla tapada de 4-(3-hidroxi- 5- metilsulfonilfenil)- 2- metilisoquinolin- 1-ona (25 mg, 0.076 mmol), bromuro de bencilo (20 mg, 0.12 mmol), y CS_2CO_3 (50 mg, 0.15 mmol) en DMF (600 uL) se calienta a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtra y la torta de filtro se lava con ACN (500 uL), el filtrado se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 38 %) como un sólido tostado. LCMS $(M + H)^+$ = 420.

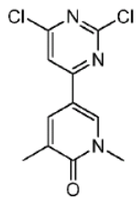
Ejemplo 345: 4- [3 -(ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 2- metilisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 344, sustituyendo bromuro ciclopropilmetilo por bromuro de bencilo en la etapa 2. LCMS $(M + H)^+$ = 384.

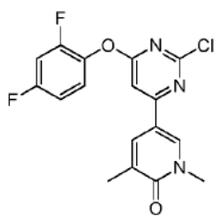
Ejemplo 346: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)- 6-(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)pirimidin- 2- il] etanosulfonamida

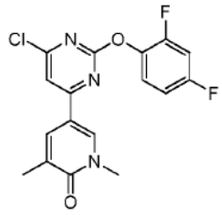
Etapa 1: 5- (2,6-dicloropirimidin-4 - il)-l 3-dimetilpiridin- 2- ona



Una mezcla de 2, 4,6-tricloropirimidina (275 mg, 1.5 mmol), 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (246 mg, 1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (20 mg), trifenilfosfino (16 mg), y Na_2CO_3 2 M (1 mL, 2 mmol) en THF (6.7 mL) se purga con nitrógeno durante 5 min, se tapa, y se calienta a 80 °C durante 3 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente (0 a 100 %) EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 55 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+ = 271$.

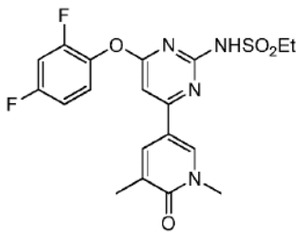
Etapa 2: 5- [2- cloro- 6-(2, 4-difluorofenoxi)pirimidin-4 -il]-1,3-dimetilpiridin- 2- ona y 5- [6-cloro- 2- (2, 4-difluorofenoxi)pirimidin-4 -il]- -dimetilpiridin- 2- ona





Una mezcla de 2, 4-difluorofenol (25 mg, 0.19 mmol) y 5- (2,6-dicloropirimidin-4 - il)-1,3-dimetilpiridin- 2- ona (50 mg, 0.19 mmol) en DMF (0.5 mL) y THF (0.5 mL) se trata con K_2CO_3 (304 mg, 0.23 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión resultante se diluye con agua y se extrae con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaOH 1N (ac.) (5 mL), agua (15 mL), solución salina, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran in vacuo. El sólido crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (0 a 50 %) en DCM para proporcionar una mezcla no separada de los compuestos regioisoméricos del título (66 mg, 96 % combinado) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+ = 364$ para ambos regioisómeros.

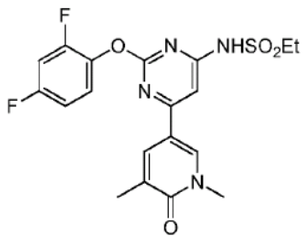
Etapa 3: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)- 6-(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)pirimidin- 2- il] etanosulfonamida



Una solución de etanosulfonamida (80 mg, 0.73 mmol) en DMF (2 mL) se trata con NaH (27 mg, 0.68 mmol, 60 % en peso). Después de 15 min, la mezcla se trata con una solución de DMF (1 mL) de los compuestos del título obtenidos de la etapa 2. La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 14 h. La suspensión resultante se diluye con agua y se extrae con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, y se concentran in vacuo. HPLC preparativo se aísla en ambos regioisómeros como los Ejemplos 346 y 347. El compuesto del título (6 mg, 8 %) se obtiene como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.07

(s, 3 H) 3.11 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 3.54 (s, 3 H) 6.81 (s, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.47 (s, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 11.37 (bs, 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 437.

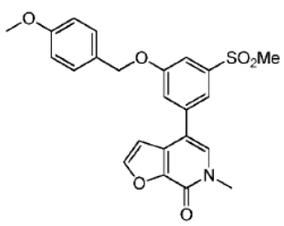
Ejemplo 347: N-[2- (2, 4-difluorofenoxi)- 6-(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)pirimidin-4 -il] etanosulfonamida



El HPLC preparativo del Ejemplo 346, etapa 3 también aísla este regioisómero. El compuesto del título (2 mg, 3 %) se obtiene como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 - 1.13 (m, 3 H) 2.08 - 2.12 (m, 3 H) 3.1 1 - 3.23 (m, 2 H) 3.54 - 3.57 (m, 3 H) 7.14 -7.28 (m, 2 H) 7.45 -7.54 (m, 2 H) 8.04 - 8.09 (m, 1 H) 8.52 - 8.57 (m, 1 H) 10.92 - 11.26 (m, 1 H), como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+$ = 437.

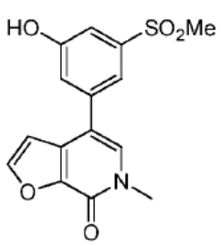
Ejemplo 348: 4- [3 -[[2- (difluorometoxi)fenil]metoxi] -5 -metilsulfonilfenil] - 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona

Etapa 1: 4-[3 -[(4-metoxifenil)metoxi]- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



Una mezcla de l-bromo-3 -[(4-metoxifenil)metoxi]- 5- metilsulfonilbenceno (470 mg, 1.27 mmol), 6-metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)furo[2, 3-c]piridin-7 -ona (316 mg, 1.15 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (84 mg) y K_3PO_4 (610 mg, 2.9 mmol) en dioxano (7 mL) y agua (700 uL) se purga con nitrógeno durante 7 min, se tapa, y se calienta a 70 °C durante 2 h y temperatura ambiente durante 48 h. Después que la mezcla se diluye con EtOAc (5 mL) y agua (5 mL), se filtra a través de un lecho corto de celita. Después que el filtrado se separa, la capa acuosa se lava con EtOAc (25 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran in vacuo. El sólido crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (0 a 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (375 mg, 74 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+$ = 440.

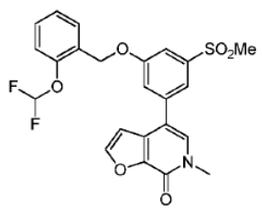
Etapa 2: 4-(3 -hidroxi-5 -metilsulfonilfenil)- 6-metilfuro [2, 3 -c]piridin-7 -ona



Una solución de 4-[3 -[(4-metoxifenil)metoxi]- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona (370 mg, 0.84 mmol) en AcOH (6 mL) se calienta a 100 °C durante 12 h. Después

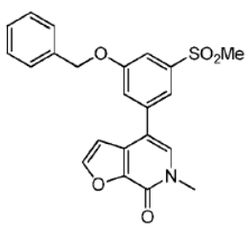
de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora hasta secado in vacuo. El residuo resultante se diluye con agua y se extrae con EtOAc (20 ml X 3); las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran in vacuo. El sólido resultante se suspende en una mezcla 1: 1 de EtOAc y hexanos, se somete a sonicación durante 1 min, y se filtra. La torta de filtro se recolecta para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 78 %) como un sólido gris. LCMS $(M + H)^+ = 320$.

Etapa 3: 4-[3 -[[2- (difluorometoxi)fenil]metoxi]- 5- metilsulfonilfenil]- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 -ona



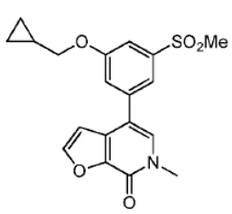
Una mezcla tapada de 4-(3-hidroxi- 5- metilsulfonilfenil)- 6-metilfuro[2, 3-c]piridin-7 –ona (25 mg, 0.08 mmol), 1-(bromometil)- 2- (difluorometoxi)benceno (28 mg, 0.12 mmol), y Cs_2CO_3 (50 mg, 0.15 mmol) en DMF (900 uL) se calienta a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtra y la torta de filtro se lava con ACN (500 uL), el filtrado se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 58 %) como un sólido blanco. LCMS $(M + H)^+ = 476$.

Ejemplo 349: 6-metil-4 -(3-metilsulfonil- 5- fenilmetoxifenil)furo[2, 3-c]piridin-7 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 348, sustituyendo bromuro de bencilo por 1-(bromometil)- 2- (difluorometoxi)benceno en la etapa 2. LCMS $(M + H)^+ = 410$.

Ejemplo 350: 4- [3 -(ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] - 6-metilfuro [2, 3 -c]piridin-7 -ona

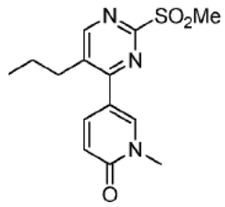
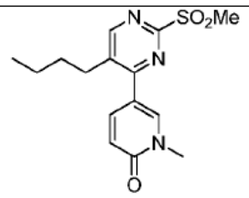
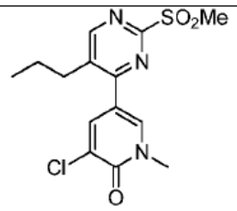
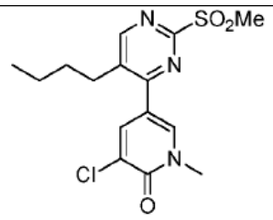
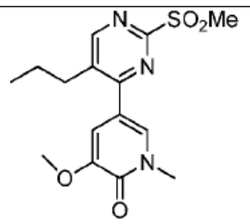
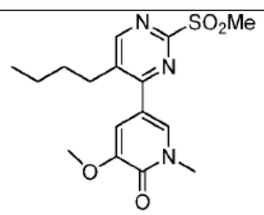


El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 348, sustituyendo bromometilciclopropano por 1-(bromometil)- 2- (difluorometoxi)benceno en la etapa 3. LCMS $(M + H)^+ = 374$.

Los Ejemplos 351-356 en la Tabla 19 se preparan en una forma similar de múltiples etapas como el Ejemplo 300, etapa 1 en donde etil pentanoato se convierte a 4-cloro- 2-metilsulfonil- 5- propilpirimidina o etil hexanoato se convierte a 5- butil-4 -cloro- 2-metilsulfonilpirimidina que luego cada uno se hacen reaccionar con a) 3-metoxi- 1-metil- 5-

(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (descrito en el Ejemplo 146, etapa 3), b) el compuesto del título del Ejemplo 98, etapa 1 , o c) 3-cloro- 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (descrito en el Ejemplo 134) en una forma similar al Ejemplo 152, etapa 5 para dar el compuesto del título.

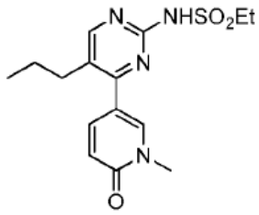
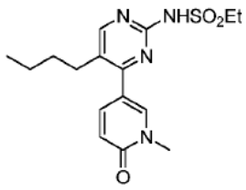
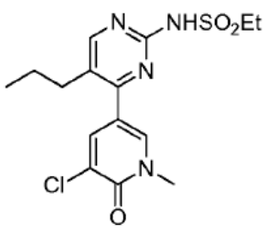
Tabla 19

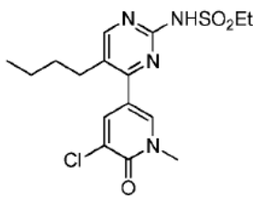
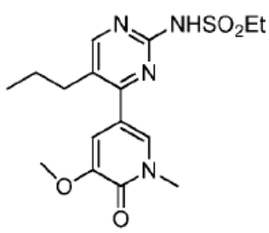
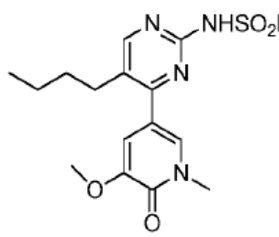
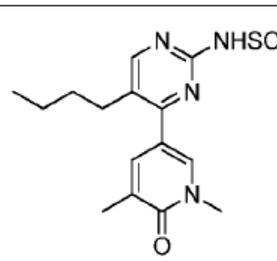
Ej. No.	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)
351		1-metil -5- (2- metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.72 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.67 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.82 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).	308
352		5- (5-butil -2- metilsulfonil- pirimidin -4- il) -1- metilpiridin -2- ona		322
353		3-cloro -1- metil- 5- (2- metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona		342
354		5- (5-butil -2- metilsulfonil- pirimidin -4- il) -3- cloro -1- metilpiridin -2- ona		356
355		3-metoxi -1- metil - 5- (2- metilsulfonil - 5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona		338
356		5- (5-butil -2- metilsulfonil- pirimidin -4- il) -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona		352

Los Ejemplos 357-362 en la Tabla 20 se preparan en una forma similar como el Ejemplo 300, en donde los Ejemplos 351-356 cada uno se tratan con $EtSO_2NH_2$ para dar el compuesto del título.

El Ejemplo 363 en la Tabla 20 se prepara en una forma similar como el Ejemplo 152, etapa 6 en donde el Ejemplo 305 se trata con $MeSO_2NH_2$ para dar el compuesto del título.

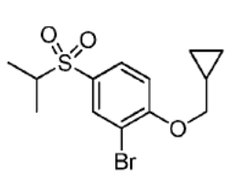
Tabla 20

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (ppm(δ), 400 MHz)	MS (M+H)	Preparado del Ej. No.
357		N- [4- (1-metil -6-oxopiridin -3-il) -5-propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.45 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.64 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.64 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.45(t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.98(t, J = 7.2 Hz, 3 H)	337	351
358		N- [5-butil -4-(1-metil -6-oxopiridin -3-il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.64 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.57 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.46(d, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.41(t, J = 8.4 Hz, 2 H), 0.93(t, J = 7.2 Hz, 3 H)	351	352
359		N- [4- (5-cloro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -5-propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.47 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.65 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.65 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.45(t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.00(t, J = 7.2 Hz, 3 H),	371	353

360		N- [5-butil -4- (5-cloro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin - 2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.48 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, ^{1}H), 3.74 (s, 3 H) 3.66 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.70 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.42 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)	385	354
361		N- [-4- (5- metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidi n -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.65 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.69 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.44(t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.00(t, J = 7.2 Hz, 3 H)	367	355
362		N- [5-butil -4- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin - 2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.43 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 2 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.64 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.71 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.67 (m, 2 H, sobrepuesto con pico de agua), 1.45(t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.39(q, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.94(t, J = 7.2 Hz, 3 Hz)	381	356
363		N- [5-butil -4- (1,5-dimetil - 6- oxopiridin - 3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.47 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 2.69 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.56 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.38(q, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.94(t, J = 7.2 Hz, 3 H)	351	305

Ejemplo 364: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- propan- 2- ilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin- 1 -ona

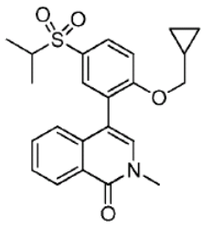
Etapa 1: 5- bromo-7H-[1, 2, 4]triazolo[4 3-a]pirazin-8 -ona



El compuesto del título se prepara en tres etapas a partir de 3-bromo-4 -fluorobencenotiol en una forma similar al Ejemplo 79, etapas 1-3 excepto que 2- yodopropano se sustituye

por yoduro de etilo en la etapa 1 y el alcóxido de ciclopropilmetanol se sustituye por metóxido de sodio en la etapa 3. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J_1 = 2.4 Hz, = 8.4, 1 H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.86 (m, 1 H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 0.45 (d, J = 5.6 Hz, 2 H). LCMS: (M+H+): 333.0; 335.0

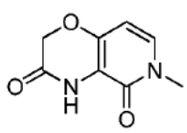
Etapa 2: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- ropan- 2- ilsulfonilfenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título de la etapa 1 se acopla al compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 1 en una forma similar al Ejemplo 89, etapa 2 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 8.4, 1 H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.18-3.25(m, 1 H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.99-1.02 (m, 1 H), 0.414 (m, 2 H), 0.11 (s, 2 H). LCMS: (M + H^+): 412

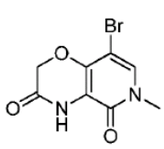
Ejemplo 365: 8-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metil-4H-pirido[4, 3-b] [1 ,4]oxazina-3 ,5- diona

Etapa 1: 6-metil-4H-pirido[4, 3-b][l,4 oxazina-3,5- diona



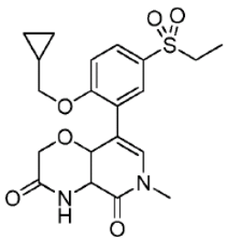
A una solución del compuesto del título del Ejemplo 237, etapa 3 (1.6 g, 9.01 mmol, 1.00 Eq) en CH_2Cl_2 (150 mL) a 0 °C bajo N_2 se agrega cloruro cloroacetilo (0.75 mL, 9 mmol) en forma de gotas. Luego se agrega Piridina (2.2 mL, 37 mmol), y la mezcla se agita durante 5 h a temperatura ambiente. Se agrega $KHSO_4$ acuoso saturado (100 mL) y la capa acuosa se extrae un total de tres veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y luego acetona (200 mL) seguido por carbonato de cesio (14.6 g, 45 mmol) se agregan directamente al filtrado (250 mL). La mezcla luego se calienta a 50 °C durante 2 h. El volumen se reduce y se agrega agua. El tratamiento de extracción con 3: 1 CH_2Cl_2: isopropanol seguido por la trituración con 1:2 EA/PE da el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 24.67 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.17-8.14 (br, 1 H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.59(s, 3 H). LCMS: 181.0 (M + $H)^+$

Etapa 2: 8-bromo- 6-metil-4H-pirido[4, 3-b][1, 4]oxazina-3,5- diona



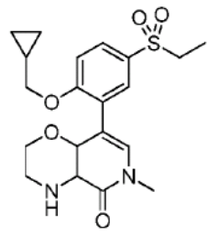
A temperatura ambiente, al compuesto del título de la etapa 1 (90 mg, 0.5 mmol) en CH_3CN anhidro (1 mL) se agrega NBS (89 mg, 0.5 mmol). Después de agitar aproximadamente 2 H, se agrega NBS adicional (75 mg, 0.4 mmol) y la reacción se completa dentro de 20 min. El tratamiento final de extracción de EA y la cromatografía de gel de sílice da el compuesto del título (51 mg, 0.39 mmol) en 39 % de rendimiento.

Etapa 3: 8-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metil-4H-piridо[4, 3-b] [1, 4]oxazina-3 ,5- diona



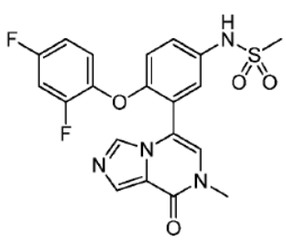
El compuesto del título de la etapa 2 se hace reaccionar con 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5-etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 224, etapa 5. La cromatografía de gel de sílice (40-100 % de EA en hexano sobre 8 min) da el compuesto del título. ^{1}H RMN: (DMSO- d_6, 400 MHz) δ ppm 0.27-0.33 (m, 2 H) 0.51-0.57 (m, 2 H) 1.11 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 1.14 - 1.22 (m, 1 H, parcialmente oscuro) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.51 (s, 3 H) 3.96 (d, J = 7.07 Hz, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 7.27 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.67 (d, J = 2.02 Hz, 1 H) 7.79 - 7.92 (m, 1 H) 10.10 (s, 1 H) LCMS: 419 $(M+H)^+$

Ejemplo 366: 8-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 6-metil-3, 4, 4a, 8a-tetrahidro-2 H-pirido[4, 3-b] [1, 4]oxazin- 5- ona



El compuesto del título del Ejemplo 365, etapa 3 en THF anhidro se trata con exceso de LAH 1M en THF a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 min, se agregan hielo, agua, metanol y HCl 1M seguido por $NaHCO_3$ acuoso saturado y tratamiento final de extracción de EA. La cromatografía de gel de sílice (EA, seguido por 5 % de metanol en EA) da el compuesto del título como un cristal claro. ^{1}H RMN: (DMSO- d_6, 400 MHz) δ ppm 0.32 (br. s., 2 H) 0.54 (br. s., 2 H) 1.03 - 1.30 (m, 4 H) 3.45 (br. s., 3 H) 3.94 (br. s., 2 H) 4.09 (br. s., 2 H) 5.03 (br. s., 1 H) 7.05 (br. s., 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.78 (br. s., 1 H). ^{1}H RMN: (DMSO- d_6/DCl, 400 MHz) δ ppm 0.29 (br. s., 2 H) 0.55 (br. s., 2 H) 1.10 (br. s., 4 H) 3.25 (br. s., 2 H) 3.45 (br. s., 2 H) 3.51 (br. s., 3 H) 3.93 (br. s., 2 H) 4.43 (br. s., 2 H) 7.27 (br. s., 1 H) 7.69 (br. s., 1 H) 7.84 (br. s., 2 H). LCMS: 405 $(M+H)^+$

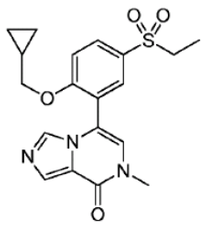
Ejemplo 367: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(7-metil-8 -oxoimidazo[1, 5- a]pirazin- 5-il)fenil]metanosulfonamida



A una solución del compuesto del título del Ejemplo 129, Etapa 2 (140 mg, 0.38 mmol) en THF (20 ml) se agrega piridina (152 mg, 1.90 mmol). Luego se agrega cloruro metanosulfonilo (48 mg, 0.46 mmol) a la solución a 0 °C. La solución se deja calentar hasta temperatura ambiente y se calientan hasta reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para producir el producto crudo que se purifica mediante

HPLC preparativo para dar el compuesto del título (75.26 mg, 44 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.60 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.18 (td, J = 8.8, 5.3 Hz, 1 H), 7.00-6.88 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1), 3.60 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H). LCMS: 447.0 (M + 1) $^+$.

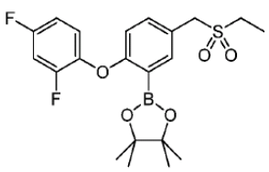
Ejemplo 368: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona



A un recipiente para microondas que contiene 5- bromo-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona (150 mg, 0.66 mmol), 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano (290 mg, 0.80 mmol) y $NaHCO_3$ (1 mL, 2M) en dioxano (3 mL) se agrega $Pd(dppf)Cl_2$ (80 mg, 0.10 mmol). La mezcla se purga con N_2 durante 2 min y se sella. La reacción se irradia en microondas a 100 °C durante 2 h. Se agrega agua (20 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (20 mL), se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (PE: EA = 5: 1 a 1: 1) para proporcionar el compuesto del título (55.3 mg, 22 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.03 (dd, J_1 = 8.4 Hz, = 2.0 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 3.96 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 1 H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 1.08 (s, 1 H), 0.54 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.54 (d, J = 4.4 Hz, 2 H). LCMS: 388.1 (M + 1)$^+$

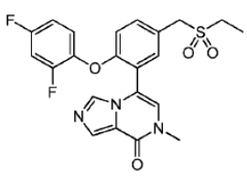
Ejemplo 369: 5 - [2- (2, 4-difluorofenoxi)-5 -(etilsulfonilmetil)fenil] -7 -metilimidazo[1, 5-a]pirazin-8 -ona

Etapa 1: 2- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (etilsulfonilmetil)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano



Una mezcla de 2- bromo- 1-(2, 4-difluorofenoxi)-4 -(etilsulfonilmetil)benceno (250 mg, 0.64 mmol), bis(pinacolato)diboro (255 mg, 0.96 mmol), KOAc (189 mg, 1.92 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (44 mg, 0.06 mmol) en dioxano (5 mL) se agita a 70 °C durante 18 hrs bajo N_2. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (150 mg, 53.4 %) como sólido amarillo. LCMS: 439.2 (M + 1) $^+$

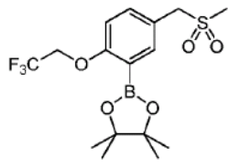
Etapa 2: 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (etilsulfonilmetil)fenil]-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (150 mg, 0.34 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 129 Etapa 1 (87 mg, 0.38 mmol), K_3PO_4 (217 mg, 1.02 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0.03 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se agita a 70 °C durante 18 hrs bajo N_2. La mezcla resultante se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (70.0 mg, 45 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.83 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J_1 = 8.8 Hz, h = 2.0 Hz, 1 H), 7.53-7.41 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.20 -7.12 (m, 1 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.09 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 460.1 (M + 1) $^+$

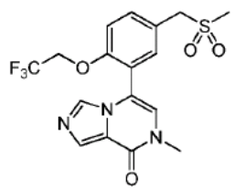
Ejemplo 370: 7-metil- 5- [5- (metilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]imidazo[1, 5-a]pirazin-8 -ona

Etapa 1: 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- [5- (metilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]-1 ,3,2-dioxaborolano



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 369 Etapa 1, al sustituir 2- bromo-4 -(metilsulfonilmetil)- 1-(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno por 2- bromo- 1-(2, 4-difluorofenoxi)-4 -(etilsulfonilmetil)benceno. LCMS: 395.2 (M + 1) $^+$

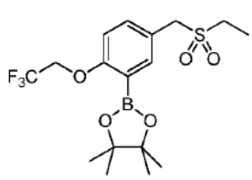
Etapa 2: 7-metil-5 - [5 -(metilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]imidazo [1, 5-a]pirazin-8 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 369 Etapa 2, al sustituir 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- [5- (metilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]-1, 3, 2 dioxaborolano por 2- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (etilsulfonilmetil)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano. ^1H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.64 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.86 (q, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H). LCMS: 416.1 (M + 1) $^+$

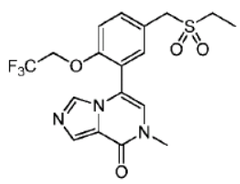
Ejemplo 371: 5- [5- (etilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]-7 -metilimidazo[1, 5-a]pirazin-8 -ona

Etapa 1: 2- [5- (etilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1 ,3,2-dioxaborolano



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 369 Etapa 1, al sustituir 2- bromo-4 -(etilsulfonilmetil)- 1-(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno por 2- bromo- 1-(2, 4-difluorofenoxi)-4 -(etilsulfonilmetil)benceno. LCMS: 409.2 (M + 1) $^+$

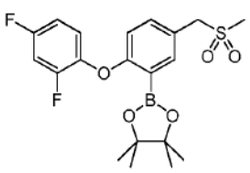
Etapa 2: 5- [5- (etilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 369 Etapa 2, al sustituir 2- [5- (etilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1 ,3,2-dioxaborolano por 2- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (etilsulfonilmetil)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.99 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.82 (q, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 430.1 (M + 1) $^+$

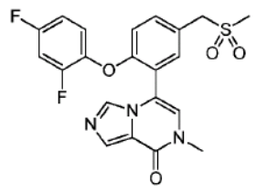
Ejemplo 372: 5 - [2- (2, 4-difluorofenoxi)-5 -(metilsulfonilmetil)fenil] -7 -metilimidazo[1, 5-a]pirazin-8 -ona

Etapa 1: 2- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (metilsulfonilmetil)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1 ,3,2-dioxaborolano



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 369 Etapa 1, al sustituir 2- bromo- 1-(2, 4-difluorofenoxi)-4 -(metilsulfonilmetil)benceno por 2- bromo- 1-(2, 4-difluorofenoxi)-4 -(etilsulfonilmetil)benceno. LCMS: 442.2 (M + 18) $^+$

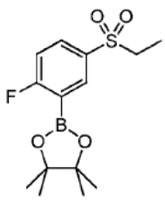
Etapa 2: 5 -[2- (2, 4-difluorofenoxi)-5 -(metilsulfonilmetil)fenil] -7 -metilimidazo [1, 5-a]pirazin-8 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 369 Etapa 2, al sustituir 2- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (metilsulfonilmetil)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano por 2- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- (etilsulfonilmetil)fenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.59 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.52- 7.39 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.18-7.11 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H). LCMS: 446.1 (M + 1) $^+$

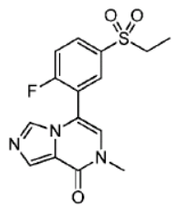
Ejemplo 373: 5 - [2- (4 ,4 -difluorociclohexil)oxi- 5 -etilsulfonilfenil] -7 -metilimidazo[1, 5-a]pirazin-8 -ona

Etapa 1: 2- (5- etilsulfonil- 2- fluorofenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano



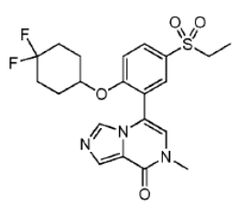
Se desgasifica bromo-4 -etilsulfonil- 1-fluorobenceno (5.00 g, 18.72 mmol), AcOK (3.88 g, 56.16 mmol, 3 eq), pinacol éster (9.51 g, 37.44 mmol, 2 eq), $Pd_2(dba)_3$ (17.14 g, 18.72 mmol, 1 eq) y XPhos (9.24 g, 18.72 mmol, 1 eq) en dioxano (300 mL) y luego se calienta a 60 °C durante la noche bajo N_2. La mezcla de reacción se vierte en H_2O (300 mL). La mezcla se extrae con EA (3 x 250 mL). Las fases orgánicas combinaddass se lavan con solución salina saturada (300 mL), se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1.87 g, 32 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.34-8.31 (m, 1 H), 8.01-7.98 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.14 (q, J = 7.6 Hz, 2 H),1.37 (s, 12 H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

Etapa 2: 5- (5- etilsulfonil- 2- fluorofenil)-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona



Se desgasifica 5- bromo-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona (600 mg, 2.63 mmol, 0.83 Eq), el compuesto del título de la etapa 2 (1.00 g, 3.18 mmol, 1.00 Eq), K_3PO_4 (2.03 g, 9.55 mmol, 3.00 Eq) y Pd(dppf)Cl_2 (118 mg, 0.16 mmol, 0.05 Eq) en dioxano (20 mL) y luego se calienta a 60 °C durante la noche bajo N_2. La mezcla de reacción se vierte en agua. La mezcla se extrae con EA (3 x 25 mL). La fase orgánica se lava con solución salina (30 mL), se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío para dar un residuo que se purifica mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (600 mg, rendimiento: 56.24 %) . ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.50 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.12- 8.08 (m, 2 H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.89-0.83 (m, 3 H).

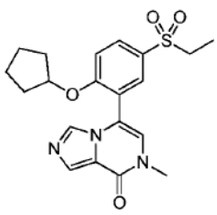
Etapa 3: 5- [2- (4,4-difluorociclohexil)oxi- 5- etilsulfonilfenil]-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona



A una solución de 4,4-difluorociclohexan- 1-ol (162 mg, 1.19 mmol) en THF (10 mL) se agrega NaH (48 mg, 1.19 mmol, 60 % en aceite mineral) en una porción a 25 °C bajo N_2. La mezcla se agita a 25 °C durante 30 minutos. Luego se agrega el compuesto del título de la etapa 2 (200 mg, 0.6 mmol) y la mezcla se agita a 25 °C durante 18 horas. Los contenidos de la reacción se vierten en agua helada (v/v = 1/1) (150 mL) y se agitan durante 20 minutos. La fase acuosa se extrae con EA (40 mL x 3). La fase orgánica combinada se lava con

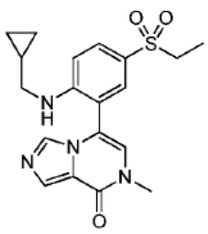
solución salina (20 mL x 2), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (57.35 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.04 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J 2 = 2.4 Hz 1 H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.90-4.84 (brs, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.32 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.85- 1.83 (m, 4 H), 1.69-1.61 (m, 4 H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 452.2 $(M + H)^+$

Ejemplo 374: 5- (2- ciclopentiloxi- 5- etilsulfonilfenil)-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona



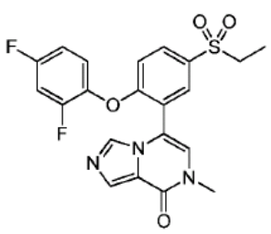
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 373, al sustituir ciclopentanol durante 4,4-difluorociclohexan- 1-ol en la etapa 3. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.04-5.01 (brs, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.31 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.91-1.80 (m, 2 H), 1.62- 1.30 (m, 6 H), 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS: 402.2 $(M + H)^+$

Ejemplo 375: 5 - [2- (ciclopropilmetilamino)-5 -etilsulfonilfenil] -7 -metilimidazo [1, 5- a]pirazin-8 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 373, al sustituir ciclopropilmetanamina por 4,4-difluorociclohexan- 1-ol en la etapa 3. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.28-8.24 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.64(s, 1 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.47-6.41 (brs, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.06-3.01 (m, 2 H), 1.12 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.06-0.98 (m, 1 H), 0.42- 0.37 (m, 2 H), 0.16-0.11 (m, 2 H). LCMS: 387.2 $(M + H)^+$

Ejemplo 376: 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-7 -metilimidazo[1, 5- a]pirazin-8 -ona

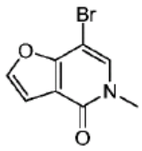


El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 373, al sustituir 2, 4-difluorofenol por 4,4-difluorociclohexan- 1-ol en la etapa 3. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J 2 = 2.4 Hz 1 H), 7.16-7.10

(m, 1 H), 7.05- 7.00 (m, 1 H), 6.98-6.93 (m, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J 2 = 1.2 Hz 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 446.1 $(M + H)^+$

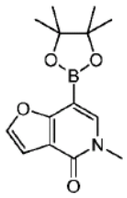
Ejemplo 377: 7-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 5- metilfuro[3,2- c]piridin-4 -ona

Etapa 1: 7-bromo- 5- metilfuro[3,2- c]piridin-4 -ona



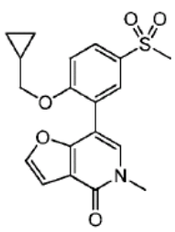
A una suspensión de 7-bromo-5H-furo[3,2- c]piridin-4 -ona (250 mg, 1.17 mmol) en DMF (5 mL) que se enfría a 0 °C se agrega HNa (56 mg, 1.4 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) en tres porciones. Después de agitación a temperatura ambiente durante 45 min, se agrega en forma de gotas Mel (87 µL, 1.4 mmol) durante cinco minutos. La reacción que se deja calentar a temperatura ambiente se agita durante 2 h. Luego se enfría a 0 °C seguido por la adición en forma de gotas NH_4Cl acuoso saturado (5 mL). La mezcla resultante se extrae con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. LCMS: 227.9 $(M + H)^+$

Etapa 2: 5- metil-7 -(4, 4, 5, 5- tetrametil- 1-dioxaborolan- 2- il)furo[3,2- c]piridin-4 -ona



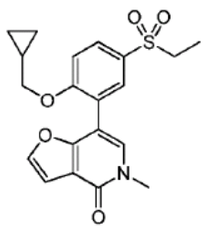
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 255, etapa 4, al sustituir 7-bromo- 5- metilfuro[3,2- c]piridin-4 -ona por N-[4-(ciclopropilmetoxi)-3 -(tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan- 2- il)fenil]etano- 1-sulfonamida. LCMS: 276.1 $(M + H)^+$

Etapa 3: 7-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 5- metilfuro[3,2- c]piridin-4 -ona



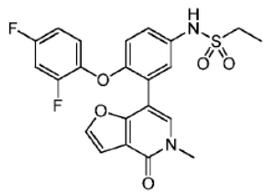
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 197, al sustituir 5- metil-7 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)furo[3,2- c]piridin-4 - ona por 2- [2-(ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano y 2-bromo- 1-(ciclopropilmetoxi)-4 -metilsulfonilbenceno por 4-bromo- 2- metil- 6-(trifiuorometil)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.05 (s, 1 H), 7.92 (dd, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.07 (m, 2 H), 3.95 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.1 (s, 3 H), 1.15 (m, 1 H), 0.57 (m, 2 H), 0.28 (m, 2 H). LCMS: 374.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 378: 7-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 5- metilfuro[3,2- c]piridin-4 -ona



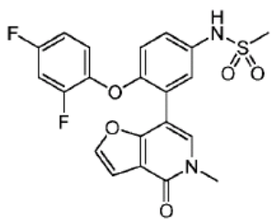
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 197, al sustituir 2- [2-(ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano por 2- [2-(ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano y 7-bromo- 5- metilfuro[3,2- c]piridin-4 -ona por 4-bromo- 2- metil- 6-(trifluorometil)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 7.88 (m, 4 H), 7.33 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.28 (m, 2 H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.08 (m, 1 H), 0.45 (m, 2 H), 0.24 (m, 2 H). LCMS: 388.1 $(M + H)^+$

Ejemplo 379: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(5- metil-4 -oxofuro[3,2- c]piridin-7 -il)fenil] etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 197, al sustituir N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5 ,5 -tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)fenil] etanosulfonamida por 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5 -tetrametil- 1, 3, 2- dioxaborolano y 7-bromo- 5- metilfuro[3,2- c]piridin-4 -ona por 4-bromo- 2- metil- 6-(trifluorometil)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 9.83 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.24 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LCMS: 461.2 $(M + H)^+$

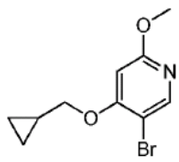
Ejemplo 380: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(5- metil-4 -oxofuro[3,2- c]piridin-7 -il)fenil]metanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 197, al sustituir N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5 ,5 -tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)fenil]metanosulfonamida por 2- [2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -4, 4, 5, 5 -tetrametil- 1, 3, 2- dioxaborolano y 7-bromo- 5- metilfuro[3,2- c]piridin-4 -ona por 4-bromo- 2- metil- 6-(trifluorometil)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 9.77 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.25 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H). LCMS: 447.1 $(M + H)^+$

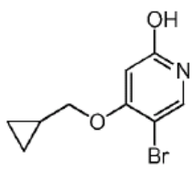
Ejemplo 381: 4-(ciclopropilmetoxi)- 5- (1 -metil- 6-oxopiridin-3 -il)- 1 -(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona

Etapa 1: 5- bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)- 2- metoxipiridina



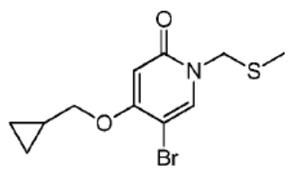
A una solución de ciclopropilmetanol (446 mg, 6.18 mmol) en THF (10 mL) se agrega NaH (247 mg, 6.18 mmol, 60 % en aceite mineral) en una porción a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta 20 °C durante un periodo de 30 mins y se agita a 20 °C durante 10 mins. Luego se agrega en una porción 5- bromo-4 -cloro- 2- metoxipiridina (550 mg, 2.47 mmol) y la mezcla se agita a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se diluye con solución acuosa saturada de amonio (50 mL) y se extrae mediante EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran, y se concentran para dar el producto crudo que se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE: EA = 20: 1 a 10: 1) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 70.6 %) como aceite incoloro. ^{1}H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.11 (s, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.89-3.88 (m, 2 H), 1.39-1.27 (m, 1 H), 0.70 -0.67 (m, 2 H), 0.46 -0.43 (m, 2 H). LCMS $(M + H)^+$ = 258.0 (M + 1)+; 260.0

Etapa 2: 5- bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)piridin- 2- ol



A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (450 mg, 1.74 mmol) en DMF (5 mL) se agrega LiCl (370 mg, 8.72 mmol) y TsOH H_2O (1.52 g, 8.72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 120 °C y se agita durante 1 hora. La mezcla se diluye con agua (100 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada (2 x 200 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (380 mg, rendimiento: 88.9 %) como sólido amarillo que se utiliza directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.49 (s, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 3.87 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.36-1.22 (m, 1 H), 0.71 -0.67 (m, 2 H), 0.46 -0.42 (m, 2 H). LCMS: 244.0 (M + 1)+; 246.0

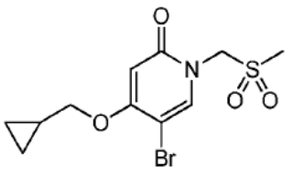
Etapa 3: 5 -bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)- 1 -(metilsulfanilmetil)piridin- 2- ona



A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (330 mg, 1.35 mmol) en DMF (5 mL) se agrega NaH (40 mg, 2 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos. Luego, se agrega clorometil metil sulfuro (131 mg, 1.35 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 5 horas. La mezcla se apaga con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) y se extrae con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada (20 mL x 2), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 3: 1) para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 50 %) como aceite amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.60 (s, 1 H), 5.86 (s, 1

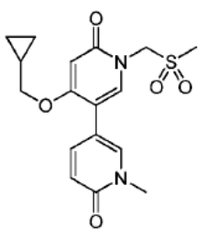
H), 4.96 (s, 1 H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H),1.32- 1.25 (m, 1 H), 0.70 -0.67 (m, 2 H), 0.41 -0.39 (m, 2 H).

Etapa 4: 5 -bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)- 1 -(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona



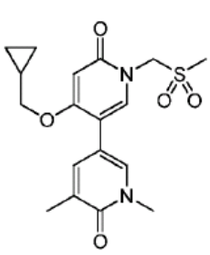
A una solución del compuesto del título de la etapa 3 (150 mg, 0.5 mmoL) en DCM (5 mL), se agrega mCPBA (340 mg, 1.9 mmol). La mezcla se agita a 15 °C durante 2.5 horas. Se agrega agua (30 mL) y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (120 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada (40 mL x 2), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 5: 1 a 2: 1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 72 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.60 (s, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.89 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H),0.90-0.86 (m, 1 H), 0.75 -0.70 (m, 2 H), 0.45 -0.42 (m, 2 H). LCMS: 335.9 $(M + 1)^+$; 337

Etapa 5: 4-(ciclopropilmetoxi)- 5- (1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)- 1-(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona



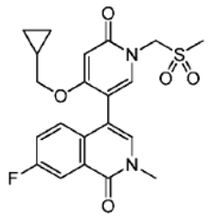
El compuesto del título de la etapa 4 (50 mg, 0.15 mmol), 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil- 1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (42 mg, 0.18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 mg, 14.9 umol) y K_3PO_4 (63 mg, 0.3 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (5 gotas) se desgasifican y luego se calientan a 70 °C bajo N_2 durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (PE: DCM: EA = 3:0: 1 a 0: 1:4) seguido por HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (17.09 mg, 31.5 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.50 (dd, J_1 = 9.2 Hz, h = 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.86 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.26-1.21 (m, 1 H), 0.70-0.66 (m, 2 H), 0.36-0.32 (m, 2 H). LCMS: 365.0 (M + 1) +

Ejemplo 382: 5 - [4-(ciclopropilmetoxi)- 1 -(metilsulfonilmetil)- 6-oxopiridin-3 -il] -1,3-dimetilpiridin- 2- ona



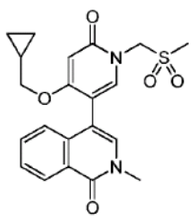
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 381, al sustituir 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona en la etapa 5. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.35 (s, 1 H), 7.32 (s, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.87 (s, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.25- 0.24 (m, 1 H), 0.70-0.65 (m, 2 H), 0.36-0.35 (m, 2 H). LCMS: 379.0 (M + 1) $^+$

Ejemplo 383: 4-[4-(ciclopropilmetoxi)- 1-(metilsulfonilmetil)- 6-oxopiridin-3 -il]-7 -fluoro- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 381, al sustituir 7-fluoro-2- metil-4 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1 -ona por 1-metil-5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona en la etapa 5. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.13 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.35- 7.32 (m, 1 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.99 (s, 3 H), 5.13 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.91 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.03-0.97 (m, 1 H), 0.48-0.42 (m, 2 H), 0.11 (s, 2 H). LCMS: 433.1 (M + 1) $^+$

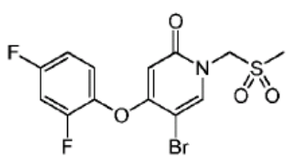
Ejemplo 384: 4-[4-(ciclopropilmetoxi)- 1-(metilsulfonilmetil)- 6-oxopiridin-3 -il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 381, al sustituir 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona por 1-metil- 5- (4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona en la etapa 5. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 5.45 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.89 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.79 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.02- 0.96 (m, 1 H), 0.46-0.39 (m, 2 H), 0.10 (s, 2 H). LCMS: 415.1 (M + 1) $^+$

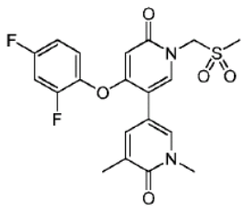
Ejemplo 385: 5- [4-(2, 4-difluorofenoxi)- 1 -(metilsulfonilmetil)- 6-oxopiridin-3 -il]- 1, 3-dimetilpiridin- 2- ona

Etapa 1: 5- bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)- 1-(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona



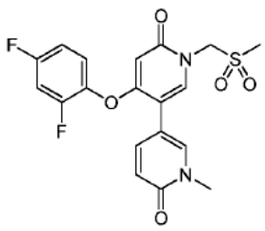
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 381 Etapas 1 a 4, al sustituir 2, 4-difluorofenol por ciclopropilmetanol en la etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.71 (s, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 2.96 (s, 3 H).

Etapa 2: 5- [4-(2, 4-difluorofenoxi)- 1-(metilsulfonilmetil)- 6-oxopiridin-3 -il]-1,3-dimetilpiridin-2- ona



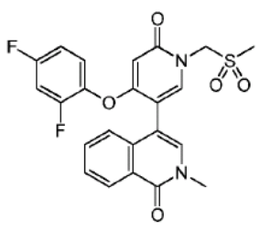
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 382, al sustituir el compuesto del título de la etapa 1 por 5- bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)- 1-(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.21-7.11 (m, 1 H), 7.07-6.93 (m, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H). LCMS: 437.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 386: 4-(2, 4-difluorofenoxi)- 5- (1-metil- 6-oxopiridin-3 -il)- 1-(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 381, al sustituir 5- bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)- 1-(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona por 5- bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)- 1-(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona en la etapa 5. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.53 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.19-7.13 (m, 1 H), 7.07-7.00 (m, 1 H), 7.00-6.93 (m, 1 H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H). LCMS: 423.0 $(M + 1)^+$

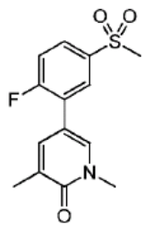
Ejemplo 387: 4-[4-(2, 4-difluorofenoxi)- 1 -(metilsulfonilmetil)- 6-oxopiridin-3 -il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 384, al sustituir 5- bromo-4 -(2, 4-difluorofenoxi)- 1-(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona durante 5- bromo-4 -(ciclopropilmetoxi)- 1-(metilsulfonilmetil)piridin- 2- ona. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.72- 7.67 (m, 1 H), 7.57-7.52 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.08-7.02 (m, 1 H), 7.01-6.94 (m, 1 H), 6.93-6.86 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 5.46 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.92 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H). LCMS: 473.0 $(M + 1)^+$

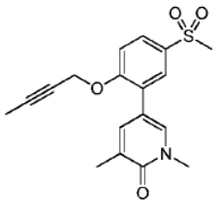
Ejemplo 388: 5- (2- but- 2- inoxi- 5- metilsulfonilfenil)-1 ,3-dimetilpiridin- 2- ona

Etapa 1: 5- (2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin- 2- ona



Una mezcla de 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (2.50 g, 10.0 mmol), 2- bromo- 1-fluoro-4 -metilsulfonilbenceno (2.54 g, 10.0 mmol), CsF (3.8 g, 25.0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.73 g, 1.0 mmol) en DME (50 mL) y MeOH (25 ml) se agita a 80 °C durante 18 hrs bajo N_2. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE: EA = 2: 1~0: 1) para dar el compuesto del título (1.8 g, 61 %) como un sólido rojo. LCMS: 295.9 $(M + H)^+$

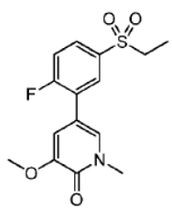
Etapa 2: 5 -(2- but- 2- inoxi-5 -metilsulfonilfenil)- 1 ,3 -dimetilpiridin- 2- ona



A una solución de but- 2- in- 1-ol (191 mg, 2.72 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agrega NaH (109 mg, 2.72 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 1 hr. El compuesto del título de la etapa 1 (200 mg, 0.68 mmol) se agrega y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 hrs. Después de este tiempo, se apaga con solución saturada de NH_4Cl (20 mL) y se extrae con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (40 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran para dar un producto crudo que se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (56.01 mg, 23.9 %) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.88 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.46 (s, 2 H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H). LCMS: 346.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 389: 5- (2- but- 2- inoxi- 5- etilsulfonilfenil)-3 -metoxi- 1 -metilpiridin- 2- ona

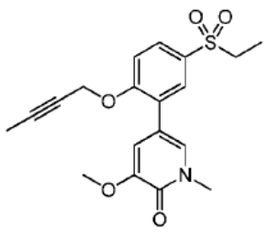
Etapa 1: 5- (5- etilsulfonil- 2- fluorofenil)-3 -metoxi- 1-metilpiridin- 2- ona



A una solución de 5- bromo-3 -metoxi- 1-metilpiridin- 2- ona (694 mg, 3.18 mmol), 2- (5-etilsulfonil- 2- fluorofenil)-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano (1 g, 3.18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (233 mg, 318.00 umol) en dioxano (26 mL) y H_2O (2.6 mL) se agrega K_3PO_4 (2.02 g, 9.54 mmol, 3.00 Eq). La reacción se agita a 70 °C bajo N_2 durante 6 hrs. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EA = 3/1 a 1/2) para proporcionar el compuesto del título (0.9 g, 87 %) como un sólido marrón. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.93 (dd, J1 = 7.2 Hz, J2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.88-7.84 (m, 1 H), 7.35 (dd, J1 = 10.0 Hz, J2 = 8.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H),

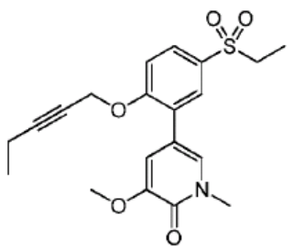
3.89 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 325.9 $(M + H)^+$

Etapa 2: 5 -(2- but- 2- inoxi-5 -etilsulfonilfenil)-3 -metoxi- 1 -metilpiridin- 2- ona



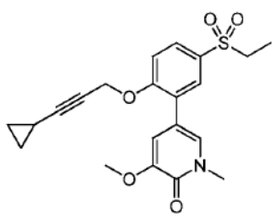
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 388 Etapa 2, al sustituir 5- (5- etilsulfonil- 2- fluorofenil)-3 -metoxi- 1-metilpiridin- 2- ona por 5- (2- fluoro- 5- metilsulfonilfenil)-1,3-dimetilpiridin- 2- ona. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.87 (s, 3 H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 376.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 390: 5- (5- etilsulfonil- -pent- 2- inoxifenil)-3 -metoxi- 1 -metilpiridin- 2- ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 389, al sustituir pent- 2- in- 1-ol fo but- 2- in- 1-ol en la etapa 2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Hz, = 2.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.24 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 390.2 (M + H)$^+$

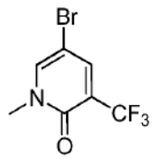
Ejemplo 391: 5- [2- (3-ciclopropilprop- 2- inoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-3 -metoxi- 1-metilpiridin- 2- ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 389, al sustituir 3- ciclopropilprop- 2- in- 1-ol por but- 2- in- 1-ol en la etapa 2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.22- 7.20 (m, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.31-1.29 (m, 1 H), 0.84-0.81 (m, 2 H), 0.69-0.67 (m, 2 H). LCMS: 402.0 $(M + H)^+$

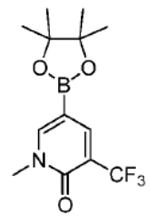
Ejemplo 392: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -[1-metil- 6-oxo- 5- (trifluorometil)piridin-3 -il]fenil] etanosulfonamida

Etapa 1: 5- bromo- 1-metil-3 -(trifluorometil)piridin- 2- ona



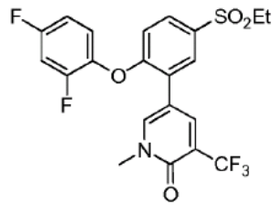
A una solución de 5- bromo-3 -(trifluorometil)piridin- 2- ol (6 g, 25 mmol) se agita a temperatura ambiente en THF (5 mL) se agrega NaH (1.5 g, 37 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de agitación durante 30 min, se agrega yoduro de metilo (7.1 g, 50 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se trata con agua (100 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran in vacuo para proporcionar el compuesto del título (6 g, 97 %) como un sólido tostado. El sólido se lleva adelante sin ninguna purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 256.

Etapa 2: 1 -metil-5 -(3 ,3 ,4, 4-tetrametilborolan-il)- 3 -(trifluorometil)piridin- 2- ona



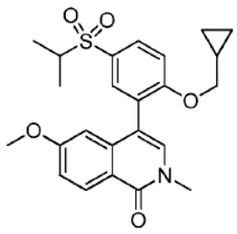
Una suspensión del compuesto 5- bromo- 1-metil-3 -(trifluorometil)piridin- 2- ona (3 g, 11.8 mmol), 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano (3.6 g, 14.1 mmol), KOAc (3 g, 30.6 mmol), y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (200 mg) en dioxano (50 mL) se agita a 90 °C durante 4 h. Después de la mezcla de reacción se concentra in vacuo, el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE: EA = 3: 1-1: 1) para dar el compuesto del título (1.2 g, 34 %) como un sólido rojo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 1.32 (s, 12 H). LCMS $(M + H)^+$ = 304.

Etapa 3: 5- [2- (2, 4-difluorofenoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 1 -metil-3 -(trifluorometil)piridin- 2- ona



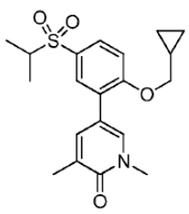
Una mezcla de 1-metil- 5- (3,3,4,4-tetrametilborolan- 1-il)-3 -(trifluorometil)piridin- 2- ona (100 mg, 0.33 mmol), 1-(2- bromo-4 -etilsulfonilfenoxi)-2, 4-difluorobenceno (100 mg, 0.27 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg) y K_3PO_4 (107 mg, 0.80 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 90 °C durante 4 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 34 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.11 (s, 1 H) 7.88 (s, 2 H) 7.80 (m, 1 H), 7.23 - 7.10 (m, 1 H) 7.09 - 6.91 (m, 2 H) 6.91 - 6.78 (m, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS $(M + H)^+$ = 474.

Ejemplo 393: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- propan- 2- ilsulfonilfenil]- 6-metoxi- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



Se hace reaccionar bromo- 6-metoxi- 2- metilisoquinolin- 1-ona (previamente se prepara en el documento WO 2013/142390) con 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano en una forma similar al Ejemplo 248, etapa 2 para dar 6-metoxi- 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona que luego se hace reaccionar con el compuesto del título del Ejemplo 364, etapa 1 en una forma similar al Ejemplo 364, etapa 2 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 8.8, 1 H), 7.06-7.27 (m, 3 H), 6.53 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.03 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 0.45 (m, 2 H), 0.14 (s, 2 H). LCMS: 442.0 ($M + H^+$)

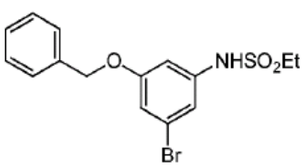
Ejemplo 394: 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- propan- 2- ilsulfonilfenil]-1,3-dimetilpiridin- 2- ona



El compuesto del título del Ejemplo 364, etapa 1 se hace reaccionar con 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona en una forma similar al Ejemplo 364, etapa 2 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.75- 7.79 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.15- 3.25 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 0.66-0.70 (m, 2 H), 0.38 (q, J = 5.2 Hz, 2 H). LCMS: 376.0 ($M + H^+$)

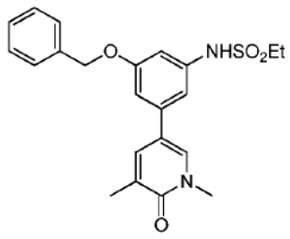
Ejemplo 395: N-[3 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)- 5- fenilmetoxifenil]etanosulfonamida

Etapa 1: N-(3-bromo- 5- fenilmetoxifenil)etanosulfonamida



Se agrega en forma de gotas cloruro etilsulfonilo (113 uL, 1.2 mmol) a una solución agitada de 3-bromo- 5- fenilmetoxianilina (284 mg, 1.0 mmol) y piridina (247 uL, 3.1 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. Después la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 14 h, se trata con HCl 1N (1 mL) y se extrae con DCM (3 X 5 mL); los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato (ac.), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo. El sólido crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (5 a 95 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (345 mg, 94 %) como un aceite ámbar que se solidifica luego de reposo. LCMS $(M + H)^+$ = 371.

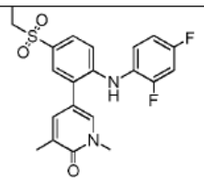
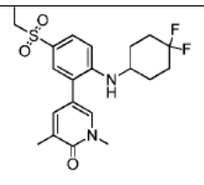
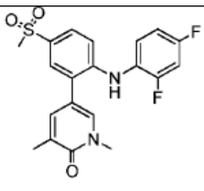
Etapa 2: N-[3 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)- 5- fenilmetoxifenil]etanosulfonamida

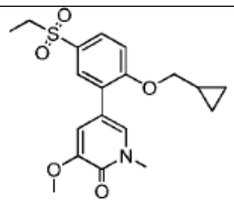
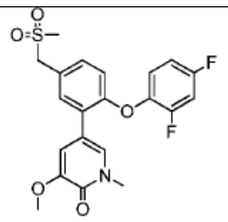
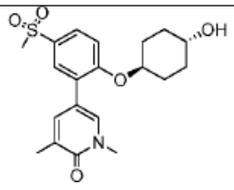
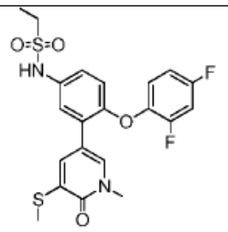
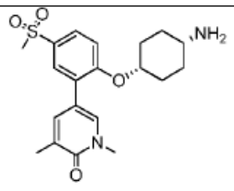
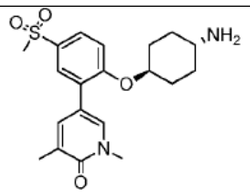
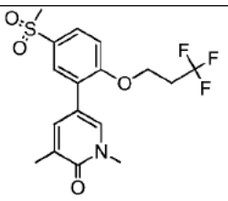


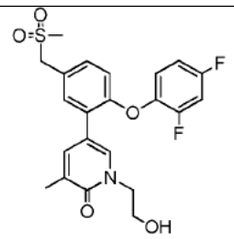
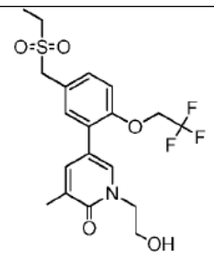
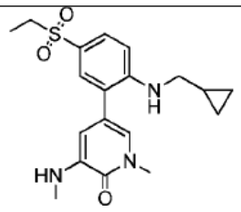
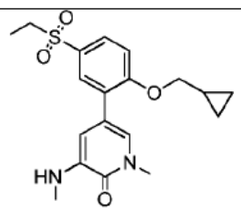
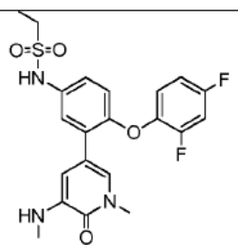
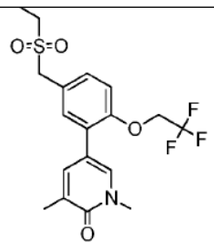
Una mezcla de N-(3-bromo- 5- fenilmetoxifenil)etanosulfonamida (60 mg, 0.16 mmol), 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (40 mg, 0.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg) y K_3PO_4 (88 mg, 0.40 mmol) en dioxano (1.5 mL) y agua (150 uL) se purga con nitrógeno, se tapa, y se calienta a 75 °C durante 2 h. Después que la mezcla se filtra a través de un lecho corto de celita, el filtrado se concentra in vacuo y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (0 a 10 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 94 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 - 1.24 (m, 3 H) 2.04 - 2.13 (m, 3 H) 3.04 - 3.17 (m, 2 H) 3.48 - 3.54 (m, 3 H) 5.08 - 5.17 (m, 2 H) 6.74 - 6.80 (m, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 2 H) 7.33 - 7.49 (m, 5 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.90 - 7.95 (m, 1 H) 9.57 - 10.01 (b.s., 1 H). LCMS $(M + H)^+$ = 413.

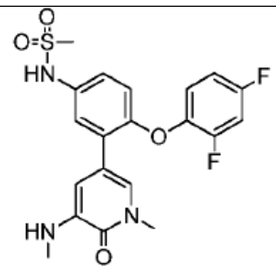
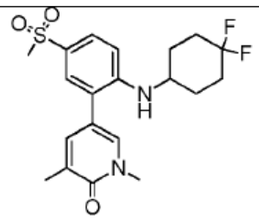
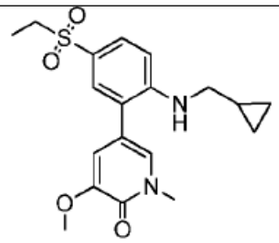
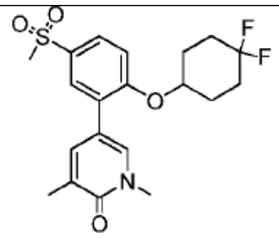
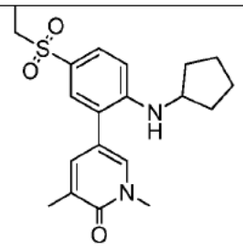
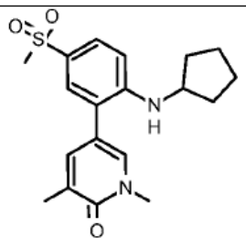
Los Ejemplos 396-482 en la Tabla 21 se preparan utilizando condiciones Suzuki para adjuntar un grupo arilo apropiadamente sustituido a una piridinona apropiadamente sustituida. La manipulación química posterior a la reacción Suzuki también se lleva a cabo según sea necesario para dar el compuesto del título.

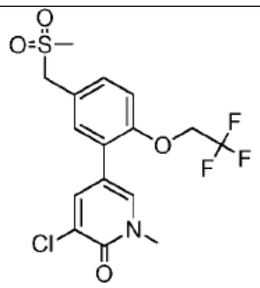
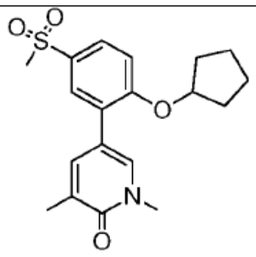
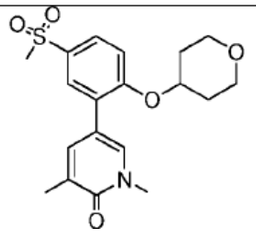
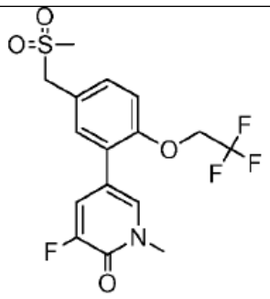
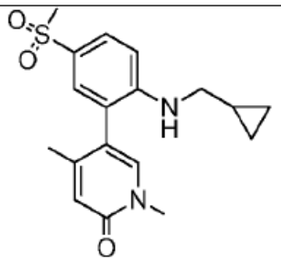
Tabla 21

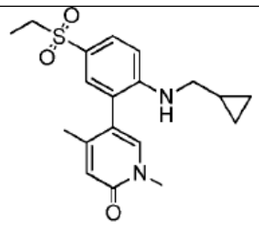
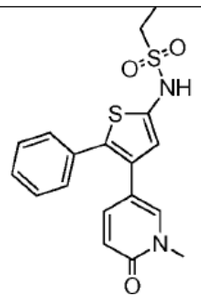
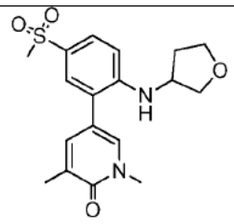
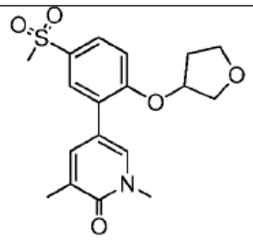
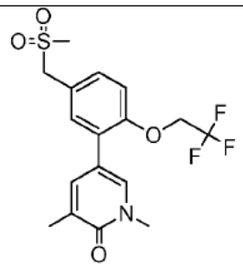
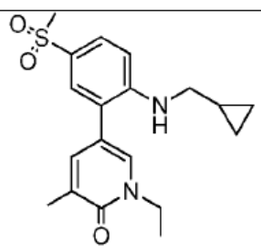
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
396		5- [2- (2,4-difluoroanilino) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	419.1
397		5- [2- [(4,4-difluorociclohexil) amino] -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	425.1
398		5- [2- (2,4-difluoroanilino) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	405.1

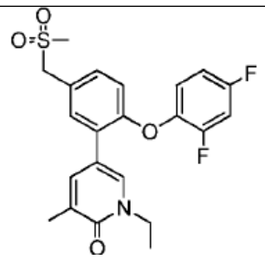
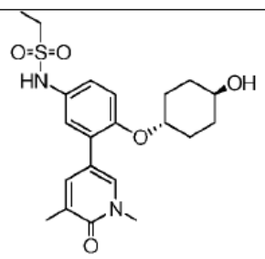
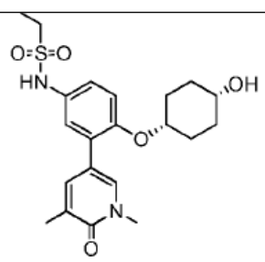
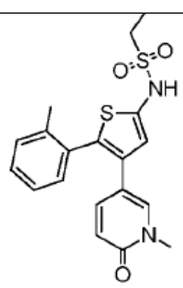
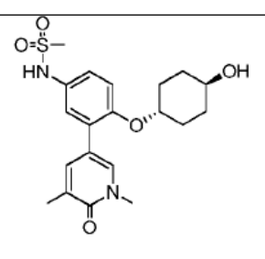
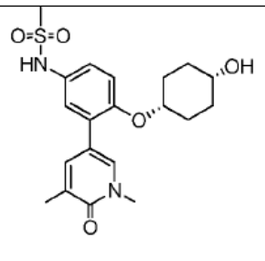
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
399		5- [2-ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona	378.1
400		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona	436.0
401		5- [2- (4-trans-hidroxiciclohexil) oxi -5- (metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	392.1
402		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1-metil -5- metilsulfanil -6- oxopiridino -3- il) fenil] - etano sulfonamida	467.10
403		5- [2- (4-cis-aminociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridino -2- ona	391.2
404		5- [2- (4-trans-aminociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	391.1
405		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (3,3,3- trifluoropropoxi) fenil] -piridin -2- ona	390.0

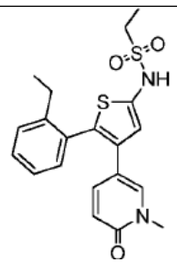
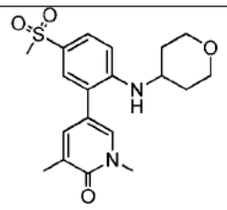
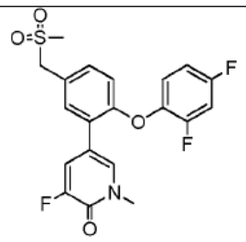
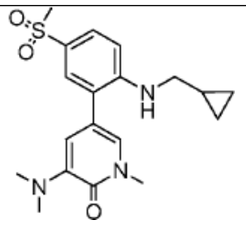
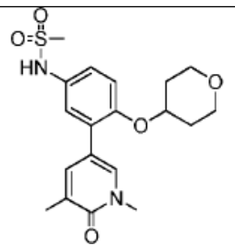
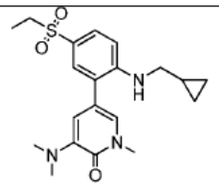
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
406		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- (2-hidroxietil) -3- metilpiridin -2- ona	450.2
407		5- [5- (etilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] -1- (2-hidroxietil) -3- metilpiridin -2- ona	434.1
408		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (metilamino)piridin -2- ona	376.2
409		5- [2(ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (metilamino)piridin -2- ona	377.2
410		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1-metil -5- (metilamino) -6- oxopiridin -3- il] fenil] etano sulfonamida	450.1
411		5- [5- (etilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	404.1

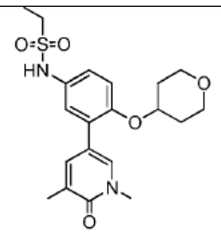
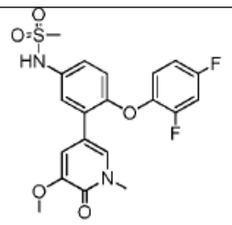
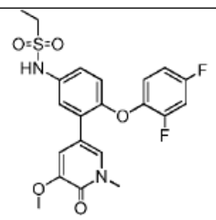
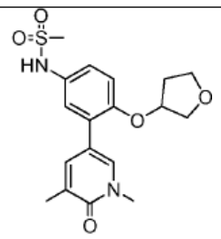
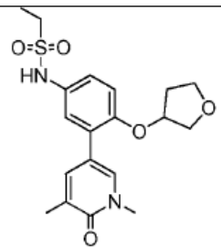
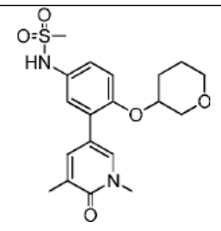
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
412		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1-metil -5- (metilamino) -6- oxopiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida	436.0
413		5- [2- [(4,4-difluorociclohexil) amino] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	411.0
414		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona	377.1
415		5- [2- (4,4-difluorociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	412.1
416		5- [2- (ciclopentilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	375.2
417		5- [2- (ciclopentilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	361.1

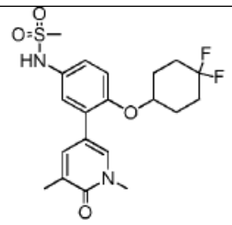
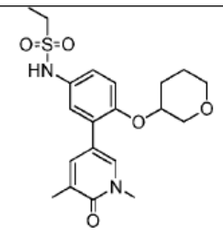
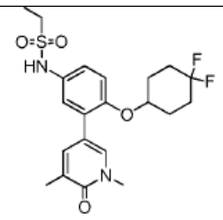
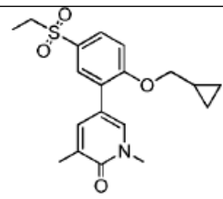
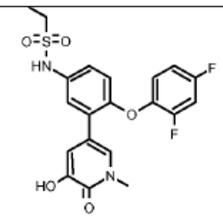
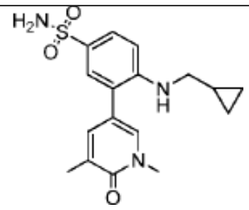
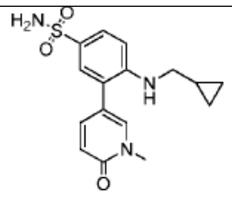
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
418		3-cloro -1- metil -5- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona	410.0
419		5- (2- (ciclopentiloxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	362.1
420		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxan -4- iloxi) fenil] piridin -2- ona	378.1
421		3-fluoro -1- metil -5- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona	394.1
422		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona	347.0

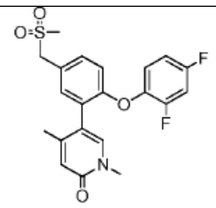
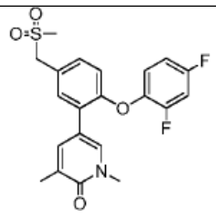
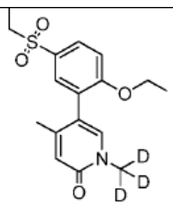
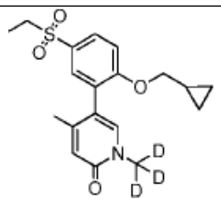
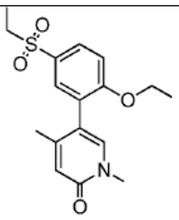
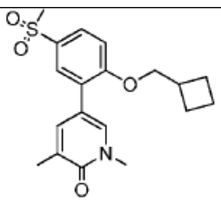
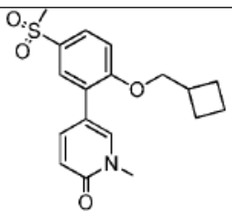
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
423		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona	361.1
424		N- [4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -5- feniltiofen -2- il] etano sulfonamida	375.0
425		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxolan -3- ilamino) fenil] piridin -2- ona	363.1
426		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxolan -3- iloxi) fenil] piridin -2- ona	364.0
427		1,3-dimetil -5- [5- (metilsulfonilmetil -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona	390.0
428		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1- etil -3- metilpiridin -2- ona	361.1

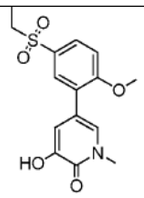
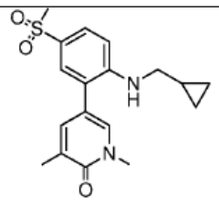
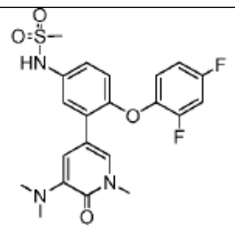
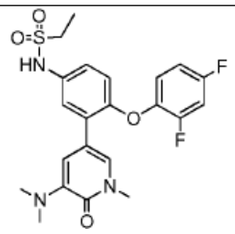
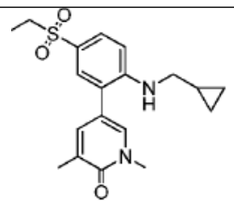
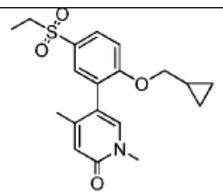
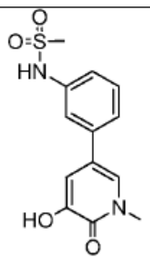
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
429		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- etil -3- metilpiridin -2- ona	434.0
430		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (4-trans-hidroxiciclohexil) -oxifenil] etano sulfonamida	421.1
431		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (4-cis-hidroxiciclohexil) oxifenil] etano sulfonamida	421.1
432		N- [4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -5- (2-metilfenil) tiofen -2- il] etano sulfonamida	389.1
433		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (4-trans-hidroxiciclohexil) oxifenil] -metano sulfonamida	407.1
434		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (4-cis-hidroxiciclohexil) oxifenil] -metano sulfonamida	407.1

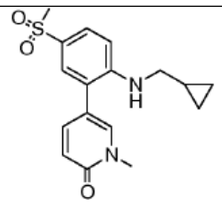
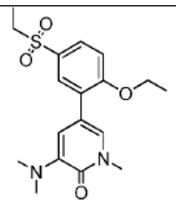
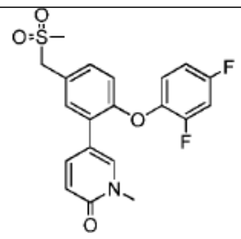
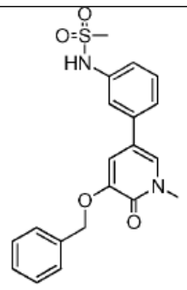
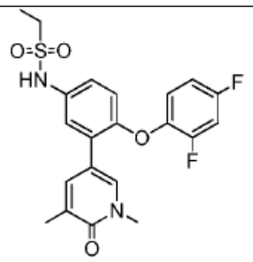
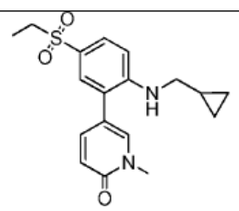
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
435		N- [5- (2-etilfenil) -4- (1-metil -6-oxopiridin -3- il) tiofen -2- il] -etano sulfonamida	403.1
436		1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxan -4- ilamino) fenil] piridin -2- ona	377.1
437		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -3- fluoro -1- metilpiridin -2- ona	424.1
438		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -3- (dimetilamino) -1- metilpiridin -2- ona	376.2
439		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -4- iloxi) fenil] metano sulfonamida	393.1
440		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -3- (dimetilamino) -1- metilpiridin -2- ona	390.2

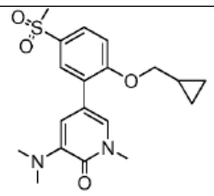
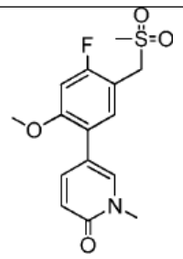
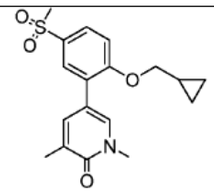
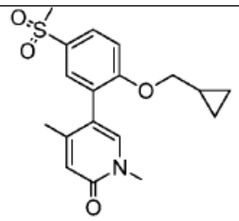
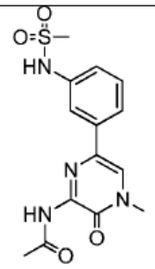
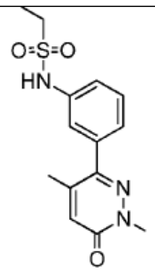
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
441		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -4- iloxi) fenil] -etano sulfonamida	407.1
442		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] -metano sulfonamida	437.1
443		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] -etano sulfonamida	451.1
444		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxolan -3- iloxi) fenil] -metano sulfonamida	379.0
445		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxolan -3- iloxi) fenil] -etano sulfonamida	393.2
446		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -3- iloxi) fenil] -metano sulfonamida	393.1

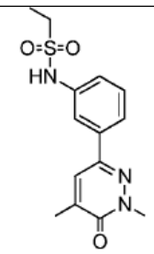
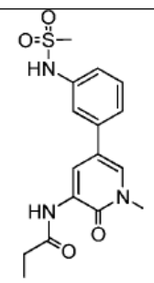
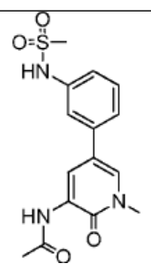
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
447		N- [4- (4,4-difluorociclohexil) oxi -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	427.1
448		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -3- iloxi) fenil] -etano sulfonamida	407.1
449		N- [4- (4,4-difluorociclohexil) oxi -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	441.1
450		5- [2-ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	362.1
451		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5-hidroxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	437.0
452		4- (ciclopropilmetilamino) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida	348.1
453		4- (ciclopropilmetilamino) -3- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida	334.1

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
454		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona	420.0
455		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	420.1
456		5- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -1- ($^2H_3$)metil -4- metilpiridin -2- ona	339.0
457		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil) -1- ($^2H_3$)metil -4- metilpiridin -2- ona	365.0
458		5- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -1,4- dimetilpiridin -2- ona	336.1
459		5- [2- (ciclobutilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	362.1
460		5- [2- (ciclobutilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	348.1

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
461		5- (5-etilsulfonil -2- metoxifenil) -3- hidroxi -1- metilpiridin -2- ona	323.9
462		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	347.1
463		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- dimetilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida	450.1
464		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- (dimetilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] fenil] etano sulfonamida	464.1
465		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	361.1
466		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona	362.1
467		N- [3- (5-hidroxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	295.0

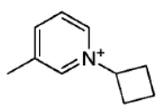
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
468		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	333.1
469		3- (dimetilamino) -5- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -1- metilpiridin -2- ona	365.1
470		5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- metilpiridin -2- ona	406.0
471		N- [3- (1-metil -6- oxo -5- fenilmetoxipiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	385.0
472		N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	435.1
473		5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	347.1

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
474		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- (dimetilamino -1- metilpiridin -2- ona	377.1
475		5- [4-fluoro -2- metoxi -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- metilpiridin -2- ona	326.0
476		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	348.1
477		5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona	348.1
478		N- [6- [3- (metanosulfonamido) fenil] -4- metil -3- oxopirazin -2- il] acetamida	337.0
479		N- [3- (1,4-dimetil -6- oxopiridazin -3- il) fenil] etano sulfonamida	308.0

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre	MS (M+H)
480		N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridazin -3- il) fenil] etano sulfonamida	308.0
481		N- [5- [3- (metanosulfonamido) fenil] -1- metil -2- oxopiridin -3- il] propanamida	350.0
482		N- [5- [3- (metanosulfonamido) fenil] -1- metil -2- oxopiridin -3- il] acetamida	336.0

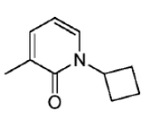
Ejemplo 483: 1-ciclobutil- 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-3 - metilpiridin- 2- ona

Etapa 1: cloruro 1-ciclobutil-3 -metilpiridin- 1-io



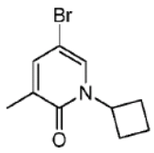
Se agrega ciclobutilamina (2.3 g, 32 mmol) a cloruro 1-(2, 4-dinitrofenil)-3 - metilpiridinio (J. Org. Chem. 1997, 62, 729-33) (8.0 g, 31 mmol) en n-butanol (120 mL) a 20 °C y la solución roja oscura se pone en reflujo durante la noche. La concentración bajo vacío deja un residuo que se trata con agua (20 mL) y el precipitado se retira mediante filtración, y la operación se repite dos veces. La fase acuosa combinada se basifica con amoniaco concentrado (2 mL) y se lava dos veces con EtOAc. La evaporación del agua da el compuesto del título (3.2 g, 70 %) como un aceite marrón. LCMS: 148 M^+

Etapa 2: 1-ciclobutil-3 -metilpiridin- 2- ona



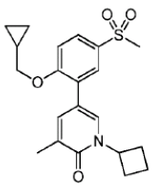
Una solución agitada del compuesto del título de la etapa 2 (2.8 g, 18.9 mmol) en agua (30 mL) se enfría a 5 °C y se agrega en forma de gotas $K_3Fe(CN)_6$ en agua (30 mL) durante 1 h. Luego se agregan KOH (16.7 g, 298.6 mmol) en agua (5 mL) y tolueno (30 mL), y la mezcla se calienta a 40 °C durante 30 min. La capa orgánica se separa, y la capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, solución salina y se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. La cromatografía de gel de sílice (DCM) da el compuesto del título (1.9 g, 62 %) como un aceite amarillo. LCMS: 164 $(M + H)^+$

Etapa 3: 5- bromo- 1-ciclobutil-3 -metilpiridin- 2- ona



El compuesto del título de la etapa 3(1.5 g, 9.2 mmol) en ácido acético (30 mL) se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se agrega lentamente bromo (1.51 g, 9.5 mmol), y después de aproximadamente 2 h, la mezcla se diluye con agua y se extrae con DCM. La solución orgánica se lava con agua, solución salina y se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (2.0 g, 82 %) como un aceite amarillo. LCMS: 242, 244 $(M + H)^+$

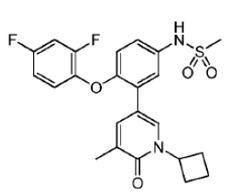
Etapa 4: 1 -ciclobutil-5 -[2- (ciclopropilmetoxi)-5 -metilsulfonilfenil] -3 -metilpiridin- 2- ona



El compuesto del título de la etapa 4 (27 mg, 0.11 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1 (46 mg, 0.13 mmol), K_2CO_3 (46 mg, 0.33 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8 mg, 0.011 mmol) en DMF (2 mL) se purga con N_2 y se pone en microondas a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentra bajo vacío y se agrega DCM que se lava con agua, solución salina y se seca sobre Na_2SO_4. La purificación mediante TLC preparativo da el compuesto del título (25 mg, 58 %) como un sólido blanco.

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.85- 7.81 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.27-5.23 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 2.57-2.50 (m, 2 H), 2.32- 2.24 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.93-1.84 (m, 2 H), 1.31-1.25 (m, 1 H), 0.70-0.65 (m, 2 H), 0.40-0.36 (m, 2 H). LCMS: 388 $(M + H)^+$

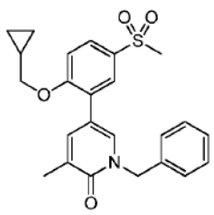
Ejemplo 484: N- [3 -(1 -ciclobutil-5 -metil- 6-oxopiridin-3 -il)-4 -(2, 4-difluorofenoxi)fenil]metanosulfonamida



El compuesto del título del Ejemplo 483, etapa 3 (27 mg, 0.11 mmol) , N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)fenil]metanosulfonamida (55 mg, 0.13 mmol), K_2CO_3 (46 mg, 0.33 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8 mg, 0.011 mmol) en DMF (2 mL) se hacen reaccionar y se purifican en una forma similar al Ejemplo 483, etapa 4 para dar el compuesto del título (16 mg, 32 %) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400

MHz): δ 7.65 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.26-7.27 (m, 1 H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.97-6.89 (m, 2 H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 5.09-5.18(m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.53-2.46 (m, 2 H), 2.23-2.18 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.87-1.81 (m, 2 H). LCMS: 461 $(M + H)^+$

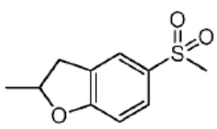
Ejemplo 485: 1-bencil- 5- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]-3 -metilpiridin- 2- ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 483, etapas 1-4 excepto que bencilamina se sustituye por ciclobutilamina en la etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.79 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.49-7.51 (m, 1 H), 7.34-7.38 (m, 4 H), 7.29-7.32 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.89-3.94 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.13-1.18 (m, 1 H), 0.58-0.62 (m, 2 H), 0.28-0.34 (m, 2 H). LCMS: 424 $(M + H)^+$

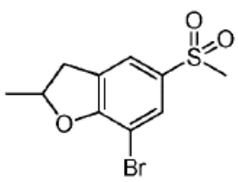
Ejemplo 486: 1,3-dimetil- 5- (2- metil- 5- metilsulfonil-2, 3-dihidro- 1-benzofuran-7 -il)piridin-2- ona

Etapa 1: 2- metil- 5- metilsulfonil-2, 3-dihidro- 1-benzofurano



Una mezcla de 5- bromo- 2- metil-2, 3-dihidro- 1-benzofurano (1.0 g, 4.72 mmol), CH_3SO_2Na (730 mg, 7.08 mmol), L-prolina (110 mg, 0.94 mmol), K_2CO_3 (120 mg, 0.94 mmol) y CuI (89 mg, 0.47 mmol) en DMSO (10 mL) se irradia a 140 °C durante 2 h bajo microondas. La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (30 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran para dar el producto crudo que se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 50 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.71-7.70 (m, 2 H), 6.86-6.82 (m, 1 H), 5.08-5.03 (m, 1 H), 3.41-3.35 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.89-2.83 (m, 1 H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

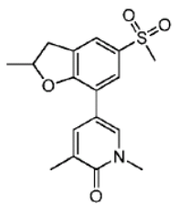
Etapa 2: 7-bromo- 2- metil- 5- metilsulfonil-2, 3-dihidro- 1-benzofurano



A una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (300 mg, 1.42 mmol) en DCM (10 mL) se agrega Fe (159 mg, 2.84 mmol) y Br_2 (454 mg, 2.84 mmol) en una porción bajo N_2. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se lava con Na_2SO_3 (200 mL) y se extrae con DCM (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (20 mL x 2), se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 3/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 73 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1

H), 5.20-5.14 (m, 1 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.01-2.95 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). LCMS: 291.0 (M + 1) $^+$; 293.0.

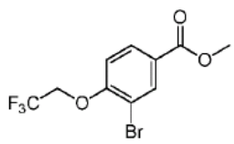
Etapa 3: 1,3-dimetil- 5- (2- metil- 5- metilsulfonil-2, 3-dihidro- 1-benzofuran-7 -il)piridin- 2-ona



Una solución del compuesto del título en la etapa 2 (300 mg, 1.03 mmol), 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (309 mg, 1.24 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (76 mg, 0.103 mmol), Na_2CO_3 (328 mg, 3.09 mmol) en dioxano (8 mL) y H_2O (1 mL) se agita a 80 °C bajo N_2 durante 16 h. El solvente se retira bajo presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 1/2) para dar el compuesto del título (60.0 mg, 18 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.02 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 5.15- 5.13 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.49-3.42 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.94-2.88 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 5.2 Hz, 3 H). LCMS: 334.1 (M + 1) $^+$.

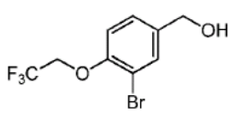
Ejemplo 487: 4-[5- (etilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]- 2- metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: metil 3-bromo-4 -(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benzoato



A una solución de metil 3-bromo-4 -fluorobenzoato (100 mg, 0.43 mmol) en DMF se agrega 2, 2, 2- trifluoroetanol (52 mg, 0.52 mmol), K_2CO_3 (119 mg, 0.86 mmol), y la mezcla se agita a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfría y se agrega agua (50 mL). La capa acuosa se extrae con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (30 mL x 3), solución salina (30 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 20: 1) para proporcionar el compuesto 3 (95 mg, 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.48 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H). LCMS: 313.0 (M + 1)$^+$

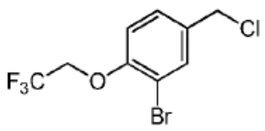
Etapa 2: [3 -bromo-4 -(2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]metanol



A la solución del compuesto del título de la etapa 1 (2.00 g, 5.85 mmol) en THF (20.0 mL) se agrega $LiAlH_4$ (0.18 g, 4.68 mmol) en varas porciones a -40 °C. La mezcla se mantiene a -40 °C y se agita durante 45 mins. La reacción se apaga con agua (0.2 mL), 15 % de NaOH acuoso (0.2 mL) y agua adicional (0.6 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 5: 1-3:1) para dar el compuesto del título (1.62 g, 89 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz)

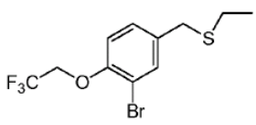
δ 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.31-7.28 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.83 (q, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H).

Etapa 3: 2- bromo-4 -(clorometil)- 1 -(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno



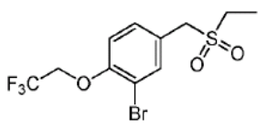
Una solución del compuesto del título de la etapa 2 (300 mg, 1.05 mmol) en DCM (10 mL) se enfría a 0 °C y se trata con trietilamina (91 mg, 1.15 mmol) y cloruro metanosulfonilo (142 mg, 1.25 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Luego se diluye con DCM (10 mL) y se lava con ácido clorhídrico 1 M (10 mL) y $NaHCO_3$ saturado (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 82 %) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.42 (q, J = 8.0 Hz, 2 H)

Etapa 4: 2- bromo-4 -(etilsulfanilmetil)- 1 -(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno



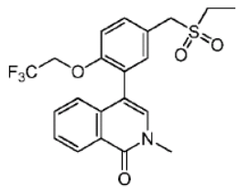
A una solución del compuesto del título de la etapa 3 (2.00 g, 6.59 mmol) en DCM (200 mL) se agrega TEA (1 g, 9.89 mmol), NaI (898 mg, 5.99 mmol) y EtSH (613 mg, 9.89 mmol). La mezcla se agita a 30 °C durante 4 hrs. La reacción se vierte en agua (10 mL) y se extrae con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (30 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtran. Los solventes se retiran bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1:0~3: 1) para dar el compuesto del título (2.1 g, 96.8 %) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.42 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 2.47-2.41 (m, 2 H), 1.26-1.22 (m, 3 H).

Etapa 5: 2- bromo-4 -(etilsulfonilmetil)- 1 -(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno



A una solución del compuesto del título de la etapa 4 (2.10 g, 6.38 mmol) en DCM (210 mL) se agrega MCPBA (4.41 g, 25.53 mmol) en varias porciones. La mezcla se agita a 25 °C durante 12 hrs. La reacción se vierte en Na_2SO_3 acuoso saturado (100 mL) y se extrae con DCM (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con $NaHCO_3$ saturado (100 mL x 2) y solución salina (100 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 1:0~2:1) para dar el compuesto del título (2.10 g, 91 %) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.43 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 2.91 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

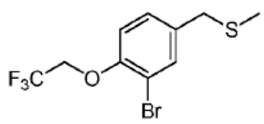
Etapa 6: 4-[5- (etilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]- 2- metilisoquinolin- 1-ona



El compuesto del título de la etapa 5 (200 mg, 0.58 mmol), 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (197 mg, 0.69 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (67 mg, 58.0 umol) y Na_2CO_3 (184 mg, 1.74 mmol) en dioxano (6 mL) y agua (6 gotas) se desgasifica y luego se calientan a 70 °C durante 18 horas bajo N_2. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (PE: EA = 5: 1~1: 1) seguido por HPLC preparativo la purificación para proporcionar el compuesto del título (164.44 mg, 67 %) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.58-7.48 (m, 3 H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.0, 1 H), 7.07 (t, J = 8.0, 2 H), 4.30 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.98 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 440.0 $(M + 1)^+$

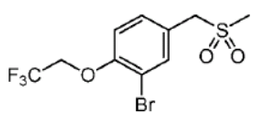
Ejemplo 488: 2- metil-4 -[5- (metilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]isoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 2- bromo-4 -(metilsulfanilmetil)- 1-(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno



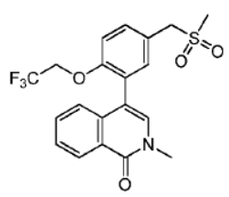
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 487 Etapa 4, al sustituir metanotiol por etanotiol. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 6.93-6.90 (m, 1 H), 4.44-4.35 (m, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 2.02 (s, 3 H).

Etapa 2: 2- bromo-4 -(metilsulfonilmetil)- 1 -(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 487 Etapa 5, al sustituir 2- bromo-4 -(metilsulfanilmetil)- 1-(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno por 2- bromo-4 -(etilsulfanilmetil)- 1-(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 7.12- 7.06 (m, 1 H), 4.43 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 2.82 (s, 3 H).

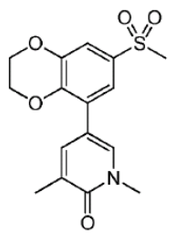
Etapa 3: 2- metil-4 -[5- (metilsulfonilmetil)- 2- (2, 2, 2- trifluoroetoxi)fenil]isoquinolin- 1-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 487 Etapa 6, al sustituir 2- bromo-4 -(metilsulfonilmetil)- 1-(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno por 2- bromo-4 -(etilsulfonilmetil)- 1-(2, 2, 2- trifluoroetoxi)benceno. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (d, J

= 8.0 Hz, 1 H), 7.60-7.49 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.0, 1 H), 7.08-7.06 (m, 2 H), 4.33-4.27 (m, 4 H), 3.67 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H). LCMS: 426.0 $(M + 1)^+$

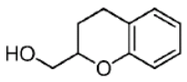
Ejemplo 489: 1,3-dimetil- 5- (7-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 5- il)piridin- 2-ona



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 486, al sustituir 6-bromo-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina por 5- bromo- 2- metil-2, 3-dihidro- 1-benzofurano en la etapa 1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.51 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.38 (m, 4 H), 3.68 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H). LCMS: 336.0 $(M + 1)^+$

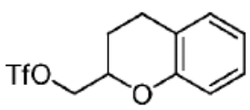
Ejemplo 490: N-[2- etil-8 -(2 -metil- 1-oxoisoquinolin-4 - il)-3,4-dihidro-2 H-cromen- 6-il]metanosulfonamida

Etapa 1: 3,4-dihidro-2 H-cromen- 2- ilmetanol



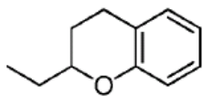
Una mezcla de ácido 4-oxocromeno- 2- carboxílico (20.0 g, 105 mmol) y Pd/C (3.0 g, p/p = 10 %) en AcOH (200 mL) se pone en un aparato de hidrogenación Parr bajo H_2 (50 psi) y se agita durante 25 h a temperatura ambiente. Luego se filtra y se concentra. El residuo se suspende en agua (300 mL), se agita durante 10 min, se filtra y se seca para dar ácido 3,4-dihidro-2 H-cromeno- 2- carboxílico (13.5 g, 72 %) como un sólido blanco. Se agrega lentamente BH_3 (57 mL, 114 mmol, 2.0 M en THF) a una solución de este ácido carboxílico en THF (120 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 5 h a esta temperatura. Se agrega en forma de gotas THF/H_2O (30 mL, 1: 1) mientras se mantiene la temperatura entre 0-5 °C y se agita durante 20 min. Se agrega K_2CO_3 (26.0 g, 189 mmol) y la reacción se agita vigorosamente durante 30 min. La capa de THF se separa y se concentra para dar el compuesto del título (11.0 g, 89 %) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10-7.03 (m, 2 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 4.14-4.08 (m, 1 H), 3.85- 3.68 (m, 2 H), 2.92- 2.84 (m, 1 H), 2.80-2.73 (m, 1 H), 1.98-1.92 (m, 1 H), 1.90-1.79 (m, 1 H). LCMS: 165 $(M + 1)^+$

Etapa 2: 3,4-dihidro-2 H-cromen- 2- ilmetil trifluorometanosulfonato



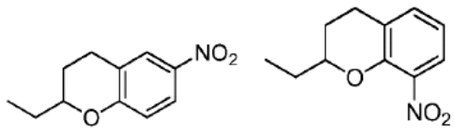
Se agrega anhídriro trifluorometanosulfónico (19.6 g, 69.5 mmol) en DCM (15 mL) a una solución del compuesto del título de la etapa 1 (9.50 g, 57.9 mmol) en DCM (100 y se enfría piridina (11.0 g, 139 mmol) a -5 C. La reacción luego se agita a 0 °C durante 1 h. Se agrega agua (150 mL) y la reacción se extrae con DCM (150 mL). La capa orgánica se lava con HCl 1 M (180 mL), agua (100 mL), y solución acuosa de $NaHCO_3$ (100 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 ,se filtra y se concentra para dar el compuesto del título (13.5 g, 79 %) como un aceite marrón pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12- 7.04 (m, 2 H), 6.90-6.83 (m, 2 H), 4.66-4.61 (m, 2 H), 4.36-4.31 (m, 1 H), 2.96-2.79 (m, 2 H), 2.09-2.03 (m, 1 H), 1.95- 1.84 (m, 1 H). LCMS: 314 $(M+ NH_4)^+$

Etapa 3: 2- etil-3,4-dihidro-2 H-cromeno



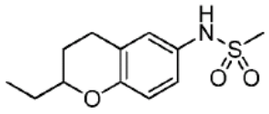
Se agrega MeMgBr (45.6 mL, 137 mmol, 3M en éter) a una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (13.5 g, 45.6 mmol) y CuBr-Me_2S (1.61 g, 7.74 mmol) en THF (150 mL) a -5 C. Las reacciones se agitan a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se vierte en una solución de NH_4Cl (55 g, 1.04 mol) en agua (200 mL) y se extrae con DCM (3 x 150 mL). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título (6.66 g, 90 %) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09-7.02 (m, 2 H), 6.82- 6.78 (m, 2 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 2.84-2.72 (m, 2 H), 2.02- 1.96 (m, 1 H), 1.81-1.61 (m, 3 H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

Etapa 4: 2- etil- 6-nitro-3,4-dihidro-2 H-cromeno y 2- etil-8 -nitro-3,4-dihidro-2 H-cromeno



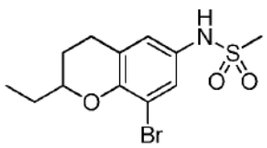
El compuesto del título de la etapa 3 (1.0 g, 6.17 mmol) se agrega a HNO_3 (5 mL, 65- 68 %) a 0 °C, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Luego se vierte en una mezcla de agua helada, se extrae con EtOAc (50 mL), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EA 100: 1 a 50: 1) para dar una mezcla del compuesto del título (600 mg) que se utiliza en la siguiente etapa.

Etapa 5: N-(2- etil-3,4-dihidro-2 H-cromen- 6-il)metanosulfonamida



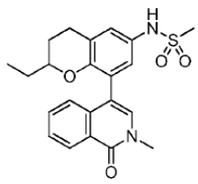
La mezcla del compuesto del título de la etapa 4 (600 mg) se suspende en MeOH (6 mL) y se agrega solución saturada de NH_4Cl (2 mL). Fe (810 mg, 14.5 mmol) y la mezcla se calienta a 85 C durante 2.5 h. Luego se filtra y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca y se concentra bajo presión reducida para dar una mezcla cruda de 2- etil-3,4-dihidro-2 H-cromen- 6-amina y 2- etil-3,4-dihidro-2 H-cromen-8 -amina. Esta mezcla se disuelve en DCM (10 mL) y se agregan TEA (0.8 mL) y cloruro metanosulfonilo (400 mg, 3.50 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se extrae con DCM (45 mL x 2), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía de columna (PE/EA 50: 1 a 20: 1 a 10: 1) para dar el compuesto del título (190 mg, 12 % para lass tres etapas) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.99-6.80 (m, 2 H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 3.95- 3.90 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.83-2.76 (m, 2 H), 2.04-1.97 (m, 1 H), 1.81-1.64 (m, 3 H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 273 $(M+ NH_4)^+$

Etapa 6: N-(8-bromo- 2- etil-3 ,4-dihidro-2 H-cromen- 6-il)metanosulfonamida



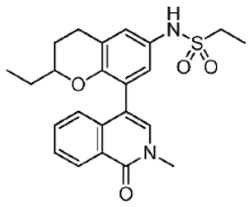
A una solución del compuesto del título de la etapa 5 (170 mg, 0.667 mmol) en ACN (6 mL) se agrega NBS (156 mg, 0.867 mmol). La mezcla se agita durante 7 h a temperatura ambiente. Luego se extrae con DCM, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica con TLC preparativo (PE/EA 3: 1) para dar el compuesto del título (105 mg, 47 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 4.01-3.99 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.84-2.77 (m, 2 H), 2.04-1.99 (m, 1 H), 1.85- 1.66 (m, 3 H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

Etapa 7: N-[2- etil-8 -(2 -metil- 1 -oxoisoquinolin-4 - il)-3 ,4-dihidro-2 H-cromen- 6-il]metanosulfonamida



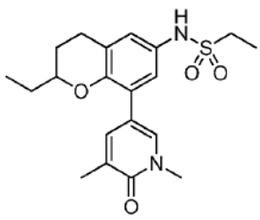
Una mezcla del compuesto del título de la etapa 6 (105 mg, 0.315 mmol), 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (108 mg, 0.379 mmol), K_2CO_3 (131 mg, 0.949 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (23.1 mg, 0.032 mmol) en dioxano/H_2O (10 mL/ 3 mL) se calienta a 85 °C durante 2 h. Luego se filtra y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EA 50: 1 a 20: 1 a 10: 1) para dar el compuesto del título (25 mg, 19 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.59-7.55 (m, 1 H), 7.47-7.43 (m, 1 H), 7.31-7.23 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.77-3.71 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.95- 2.75 (m, 5H), 1.95- 1.92 (m, 1 H), 1.66-1.54 (m, 1 H), 1.38-1.22 (m, 2 H), 0.59-0.55 (m, 1.25H), 0.42- 0.38 (m, 1.75H). LCMS: 413.0 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 491: N-[2- etil-8 -(2 -metil- 1-oxoisoquino lin-4 - il)-3,4-dihidro-2 H-cromen- 6-il] etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 490 al sustituir cloruro etanosulfonilo por cloruro metanosulfonilo en la etapa 5. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.67-7.63 (m, 1 H), 7.56-7.52 (m, 1 H), 7.37-7.30 (m, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.86-3.81 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.10 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.02-2.81 (m, 2 H), 2.03-1.99 (m, 1 H), 1.75- 1.41 (m, 3 H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 0.67-0.62 (m, 1.25 H), 0.51-0.48 (m, 1.75H). LCMS: 427.0 $(M + 1)^+$.

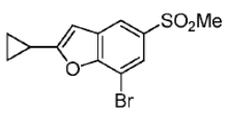
Ejemplo 492: N-[8-(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)- 2- etil-3,4-dihidro-2 H-cromen- 6-il] etanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 491 al sustituir 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 3.96-3.93 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.07 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.93-2.82 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.08-2.04 (m, 1 H), 1.72- 1.66 (m, 3 H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 391.0 $(M + 1)^+$.

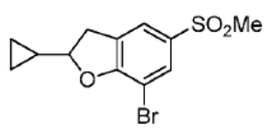
Ejemplo 493: 4-(2- ciclopropil- 5- metilsulfonil-2, 3-dihidro- 1 -benzofuran-7 -il)- 2-metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 7-bromo- 2- ciclopropil- 5- metilsulfonil- 1-benzofurano



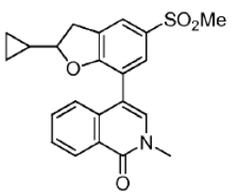
A una solución de 2,6-dibromo-4 -metilsulfonilfenol (1 g, 3.30 mmol) en piridina (40 mL) se agrega etinilciclopropano (240 mg, 3.64 mmol) y Cu_2O (260 mg, 1.82 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica con N_2. La mezcla se calienta a 130 °C durante 3 horas. Luego se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna (PE a PE/EA = 3/1) para dar el producto del título (510 mg, 53 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.99 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.13-2.11 (m, 1 H), 1.13-1.05 (m, 4 H).

Etapa 2: 7-bromo- 2- ciclopropil-5 -metilsulfonil-2, 3 -dihidro- 1 -benzofurano



A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (250 mg, 0.7 9mmol) en Et_3SiH (516 mg, 4.44 mmol) a 0 °C se agrega TFA (5.43 g, 47.59 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 48 horas. Se agrega lentamente solución acuosa de NaOH (10 mL, 1 N) a la solución anterior. La mezcla se extrae con EtOAc (10 mL). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (PE tao PE/EA = 2/1) para dar el compuesto del título (83 mg, 33 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 4.47-4.43 (m, 1 H), 3.51-3.47 (m, 1 H), 3.23-3.17 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H) , 1.24-1.22 (m, 1 H), 0.74-0.55 (m, 3 H), 0.44-0.41 (m, 1 H).

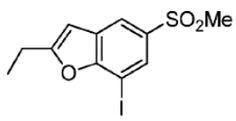
Etapa 3: 4-(2- ciclopropil- 5- metilsulfonil-2, 3-dihidro- 1 -benzofuran-7 -il)- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (80 mg, 252 umol) en dioxano (10.00 mL) y H_2O (1.00 mL) se agrega $Pd(dppf)Cl_2$ (9 mg, 12.61 umol), K_3PO_4 (134 mg, 631 umol) y 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (79 mg, 278 umol) en una porción. La mezcla de reacción se desgasifica con N_2 y se calienta a 90 °C durante 3 horas. Luego se concentra y se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (18.36 mg, 19 % rendimiento). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.53-8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.63-7.56 (m, 2 H), 7.33-7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.43-4.37 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.50-3.46 (m, 1 H), 3.32- 3.16 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 1.21-1.06 (m, 1 H), 0.60-0.59 (m, 2 H), 0.39-0.32 (m, 2 H). LCMS: 396.0 (M + 1) $^+$

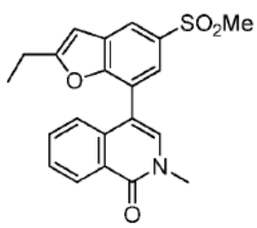
Ejemplo 494: 4-(2- etil-5 -metilsulfonil-2, 3 -dihidro- 1 -benzofuran-7 -il)- 2- metilisoquinolin- 1 -ona

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



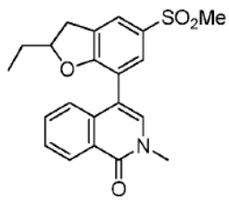
A una solución de 2,6-diyodo-4 -metilsulfonilfenol (1.00 g, 2.36 mmol) en piridina (10 mL) a 25 °C se agrega but- 1-ino (128 mg, 2.36 mmol) y Cu_2O (135 mg, 0.944 mmol). La mezcla se agita a 130 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. El residuo se enfría a 25 °C, se diluye con HCl 1N (200 ml) y se extrae con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan mediante solución salina (100 mL), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (PE: EA = 10: 1 a 5: 1) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 48 %) como un sólido. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 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^+)

Etapa 2: 4-(2- etil-5 -metilsulfonil- -benzofuran-7 -il)- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



A una solución de 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (82 mg, 286 umol) y el compuesto del título de la etapa 1 (100 mg, 286 umol) en H_2O (2 mL) y dioxano (20 mL) se agrega $Pd(dppf)Cl_2$ (21 mg, 28.6 umol, 0.10 Eq) y Na_2CO_3 (61 mg, 572 umol). La mezcla se desgasifica con nitrógeno y se calienta a 90 °C durante 4 h. Luego se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE: EA = 3: 1 a 1: 1) seguido por HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (35.57 mg, 33 %) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.60 -7.57 (m, 2 H), 7.29-7.27 (m, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H) 2.75 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS: 382.0 (M + H^+)

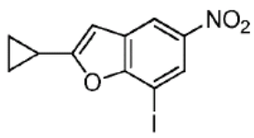
Etapa 3: 4-(2- etil-5 -metilsulfonil-2, 3 -dihidro- 1 -benzofuran-7 -il)- 2- metilisoquinolin- 1 -ona



A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (130 mg, 340 umol) en MeOH (3 mL) se agrega Pd/C (70 mg, 10 % p/p) en una porción. La mezcla de reacción se agita a 25 °C bajo atmósfera de H_2 (15 psi) durante 8 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtra a través de celita. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (12.4 mg) como un sólido gris. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.54-8.51 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.79-7.75 (m, 2 H), 7.75- 7.54 (m, 2 H), 7.32- 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.90-4.85 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.49-3.41 (m, 1 H), 3.06-3.00 (m, 1 H), 1.85- 1.70 (m, 2 H), 0.96-0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3 H). LCMS: 384.0 (M + 1)

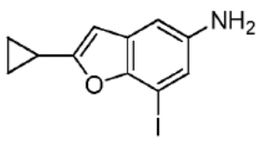
Ejemplo 495: N-[7-(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)- 2- propil-2, 3-dihidro- 1-benzofuran- 5-il] etanosulfonamida

Etapa 1: 2- ciclopropil-7 - yodo- 5- nitro- 1-benzofurano



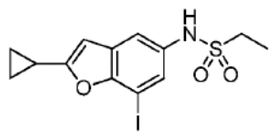
Una solución de 2,6-diiodo-4 -nitrofenol (10 g, 25.6 mmol), etinilciclopropano (1.9 g, 28.8 mmol) y Cu_2O (1.9 mg, 13.2 mmol) en 100 mL de piridina seca se pone en reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vierte en 1 L de agua y se agita durante 10 min. La mezcla resultante se filtra. La torta se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (0-20 %) para dar el compuesto del título (6.6 g, 78 % rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 2.13-2.07 (m, 1 H), 1.14-1.04 (m, 4 H).

Etapa 2: 2- ciclopropil-7 - yodo- 1-benzofuran-5 -amina



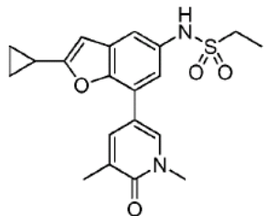
A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (2.0 g, 6.0 mmol) y Fe (1.0 g, 18 mmol) en MeOH (80 mL) se agrega solución saturada de NH_4Cl (10 mL). La mezcla de reacción se pone en reflujo durante 1 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 400 mL de DCM. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se lava con agua (100 mL) y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título crudo (1.5 g, 83 % rendimiento) como aceite rojo que se utiliza para la siguiente etapa directamente. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.45 (br, 2 H), 1.97-1.90 (m, 1 H), 0.95- 0.85 (m, 4 H). LCMS: 300 $(M + 1)^+$.

Etapa 3: N-(2- ciclopropil-7 - yodo- 1-benzofuran- 5- il)etanosulfonamida



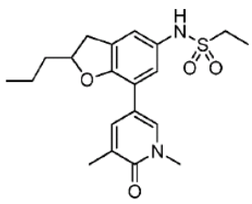
A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (1.0 g, 3.3 mmol) en 20 mL de DCM seco se agrega una solución de piridina (793 mg, 10 mmol) en DCM (10 mL), seguido por la adición de $EtSO_2Cl$ (473 mg, 3.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluye con DCM (20 mL) y se lava con agua (20 mL x 2) y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título crudo (1.3 g, 100 % rendimiento) que se utiliza directamente en la siguiente etapa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (br, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 3.09 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.04-2.08 (m, 1 H), 1.06-0.97 (m, 4 H). LCMS: 409 $(M + 18)^+$.

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



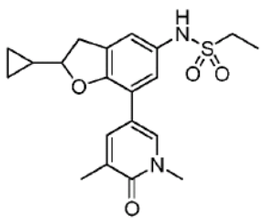
A una solución del compuesto del título de la etapa 3 (500 mg, 1.3 mmol) y 1,3-dimetil- 5-(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona (380 mg, 1.5 mmol) en 10 mL de DMF se agrega K_2CO_3 (50 mg, 3.8 mmol), agua (2 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg) bajo N_2. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se vierte en 100 mL de agua y se extrae con DCM (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título (230 mg, 47 % rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.81 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.67-7.66 (m, 1 H), 7.26 (t, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.54 (br, 1 H), 6.36 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.14-3.06 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.11-2.00 (m, 1 H), 1.38-1.43 (m, 3 H), 1.09-0.92 (m, 4 H). LCMS: 387 $(M + 1)^+$.

Etapa 5: N-[7-(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)- 2- propil-2, 3-dihidro- 1 -benzofuran- 5- il] etanosulfonamida



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 4 (70 mg, 0.18 mmol) y 10 mg de Pd/C en 40 mL de MeOH se agita bajo una atmósfera H_2 a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultaante se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar el compuesto del título (10 mg, 14 % rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.34-3.26 (m, 1 H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.90-2.84 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.87-1.82 (m, 1 H), 1.72- 1.63 (m, 1 H), 1.56-1.43 (m, 2 H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3 H). LCMS: 391 $(M + 1)^+$.

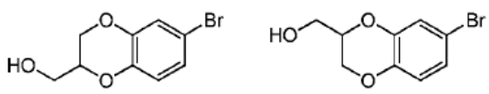
Ejemplo 496: N-[2- ciclopropil-7 -(1, 5- dimetil- 6-oxopiridin-3 -il)-2, 3-dihidro- 1-benzofuran-5 -il] etanosulfonamida



A una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 495, Etapa 4, (30 mg, 0.08 mmol) en Et_3SiH (1 mL) en un tubo sellado se agrega TFA (0.2 mL) a 0 °C. Se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla resultante se diluye con DCM (30 mL) y se lava con NaOH 1 N, agua y solución salina. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de EtOAc para dar el compuesto del título (3 mg, 10 % rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.77 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 3.0 Hz, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 4.37-4.29 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.37-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.03 (m, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.26-1.14 (m, 1 H), 0.71-0.33 (m, 4 H). LCMS: 389 $(M + 1)^+$.

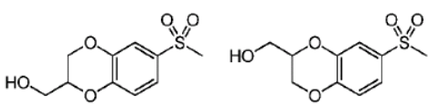
Ejemplo 497: 4-[3 -(metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 5- il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: (6-bromo-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 2- il)metanol y (6-bromo-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin-3 -il)metanol



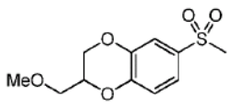
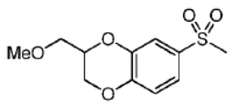
A una mezcla de NaOH (1.6 g, 39.7 mmol) en THF (120 mL) y H_2O (40 mL) se agrega 4-bromobenceno-1, 2- diol (5 g, 26.5 mmol). Se agrega en forma de porciones oxiran- 2-ilmetanol (7.35 g, 79.5 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2. La reacción se agita a 100 °C durante 4 hrs. Luego se enfría a temperatura ambiente y se extrae con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas se lavan con solución salina (40 mL x 2), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar una mezcla del compuesto del título (4.7 g, 73 %). LCMS: 166 $(M - 80)^+$.

Etapa 2: (6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 2- il)metanol y (6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin-3 -il)metanol



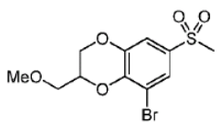
La mezcla de la etapa 1 (1 g, 4.08 mmol) se somete a las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 486, Etapa 1, para dar una mezcla del compuesto del título (650 mg, 65 %). LCMS: 245.1 $(M + 1)^+$.

Etapa 3: 2- (metoximetil)- 6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina y 3-(metoximetil)- 6-metilsulfonil-2, 3-dihidro- 1 ,4-benzodioxina

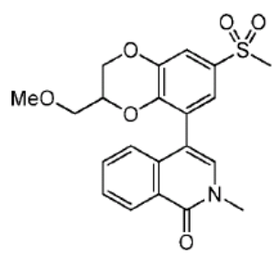
A una solución de la mezcla de la etapa 2 (2.5 g, 10.23 mmol) en THF (30 mL) se agrega NaH (614 mg, 15.35 mmol) a 0 °C. La reacción se agita a 0 °C durante 1 hr. Se agrega CH_3I (1.45 g, 10.23 mmol) a la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura interna alrededor de 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otras 3 hrs. Luego se apaga con hielo y se extrae con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada (20 mL x 2), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 3/1) para dar una mezcla del compuesto del título (1.5 g, 57 %) como un aceite. La mezcla se separa adicionalmente en sus cuatro componentes individual mediante SFC de fase quiral para dar los dos enantiómeros de 2- (metoximetil)- 6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina (200 mgs cada uno) y los dos enantiómeros de 3-(metoximetil)- 6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina (200 y 120 mgs, respectivamente). No se asigna su estereoquímica absoluta. 2- (metoximetil)- 6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J_1 = 8.8 Hz, = 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.42- 4.31 (m, 2 H), 4.10 (dd, J_1 = 11.6 Hz, = 7.6 Hz, 1 H), 3.71-3.58 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H). LCMS: 259 $(M + 1)^+$. 3-(metoximetil)- 6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.40-4.30 (m, 2 H), 4.18-4.10 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1 H), 3.70-3.58 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H). LCMS: 259 $(M + 1)^+$.

Etapa 4: 5- bromo-3 -(metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina



El compuesto del título (enantiómero único, no se asigna estereoquímica absoluta) se prepara en una forma similar al Ejemplo 486, Etapa 2, al sustituir 2- (metoximetil)- 6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina por 2- metil- 5- metilsulfonil-2, 3-dihidro- 1-benzofurano. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.53 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 11.4 Hz, 1 H), 4.39-4.34 (m, 1 H), 4.26-4.21 (m, 1 H), 3.73-3.63 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H).

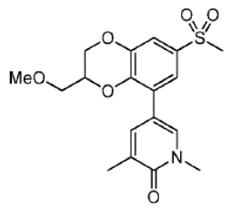
Etapa 5: 4-[3 -(metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 5- il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 4 (20 mg, 0.06 mmol), 2- metil-4 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona (20 mg, 0.07 mmol), Na_2CO_3 (19 mg, 0.18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0.01 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.2 mL) se agita a 80 °C durante 12 hrs bajo N_2. La mezcla de reacción se vierte sobre H_2O (10 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina (10 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida

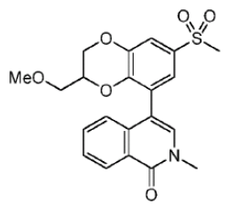
para dar un residuo que se purifica mediante cromatografía de columna seguido por HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 24 %). No se asigna estereoquímica absoluta. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.68-7.63 (m, 1 H), 7.55- 7.52 (m, 3 H), 7.42 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.43-4.35 (m, 2 H), 4.21-4.12 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.44-3.41 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H). LCMS: 416.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 498: 5- [3 -(metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 5- il]-1 ,3-dimetilpiridin- 2- ona



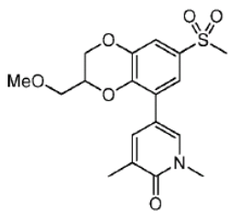
El compuesto del título (enantiómero único, no se asigna estereoquímica absoluta) se prepara en una forma similar al Ejemplo 497, al sustituir 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 2- metil-4 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2-dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona en la etapa 5. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.53 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 4.45- 4.37 (m, 2 H), 4.18-4.17 (m, 1 H), 3.68-3.62 (m, 5 H), 3.44 (s, 3 H), 3.07(s, 3 H), 2.21 (s, 3 H). LCMS: 380 $(M + H)^+$

Ejemplo 499: 4-[3 -(metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 5- il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título (enantiómero único, no se asigna estereoquímica absoluta) se prepara en una forma similar al Ejemplo 497, al sustituir el compuesto utilizado en la etapa 4 para su enantiómero. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.55- 7.51 (m, 3 H), 7.42 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.42- 4.35 (m, 2 H), 4.21-4.14 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.44-3.39 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H). LCMS: 416.0 $(M + H)^+$

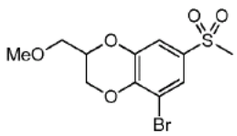
Ejemplo 500: 5- [3 -(metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 5- il]-1 ,3-dimetilpiridin- 2- ona



El compuesto del título (enantiómero único, no se asigna estereoquímica absoluta) se prepara en una forma similar al Ejemplo 498 pero utilizando el otro enantiómero de 5-bromo-3 -(metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.59 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 4.41-4.37 (m, 2 H), 4.20-4.18 (m, 1 H), 3.71-3.63 (m, 5 H), 3.44 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H). LCMS: 380.0 $(M + H)^+$

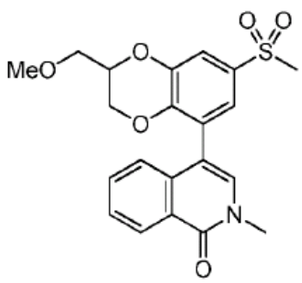
Ejemplo 501: 4-[2- (metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin-5 –il]-2-metilisoquinolin- 1 -ona

Etapa 1: 5- bromo- 2- (metoximetil)- -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina



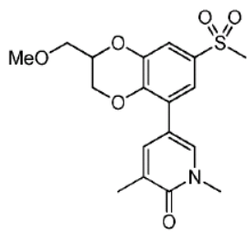
El compuesto del título (enantiómero único, no se asigna estereoquímica absoluta) se prepara en una forma similar al Ejemplo 497, Etapa 4, al sustituir 2- (metoximetil)- 6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1 ,4-benzodioxina durante 3-(metoximetil)- 6-metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina. LCMS: 359 $(M + 23)^+$

Etapa 2: 4-[2- (metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-l ,4-benzodioxin- 5- il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



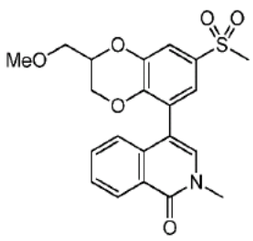
El compuesto del título (enantiómero único, no se asigna estereoquímica absoluta) se prepara en una forma similar al Ejemplo 497, Etapa 5, al sustituir 5- bromo- 2- (metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro- 1 ,4-benzodioxina por 5- bromo-3 -(metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxina. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz) δ 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.66-7.63 (m, 1 H), 7.56-7.51 (m, 3 H), 7.40 (s, 1 H), 7.30-7.16 (m, 1 H), 4.53-4.44 (m, 1 H), 4.36-4.28 (m, 1 H), 4.12- 4.01 (m, 1 H), 3.61-3.56 (m, 5 H), 3.34 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H). LCMS: 416.0 $(M + H)^+$

Ejemplo 502: 5- [2- (metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 5- il]-1 ,3-dimetilpiridin- 2- ona



El compuesto del título (enantiómero único, no se asigna estereoquímica absoluta) se prepara en una forma similar al Ejemplo 501, al sustituir 1,3-dimetil- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona por 2- metil-4 -(4, 4, 5 ,5- tetrametil- 1 ,3 ,2-dioxaborolan- 2- il)isoquinolin- 1-ona. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.48 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.47-4.34 (m, 2 H), 4.19-4.16 (m, 1 H), 3.71-3.65 (m, 5 H), 3.45 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H). LCMS: 380.0 $(M + H)^+$

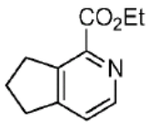
Ejemplo 503: 4-[2- (metoximetil)-7 -metilsulfonil-2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxin- 5- il]- 2-metilisoquinolin- 1 -ona



El compuesto del título (enantiómero único, no se asigna estereoquímica absoluta) se prepara en una forma similar al Ejemplo 501, al sustituir el compuesto utilizado en la etapa 1 para su enantiómero. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.58-7.54 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.33-7.30 (m, 1 H), 4.52- 4.41 (m, 2 H), 4.20-4.12 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 3.19-3.15 (m, 6 H). LCMS: 416.0 $(M + H)^+$

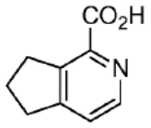
Ejemplo 504: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin- 1 -ona

Etapa 1: etil 6,7-dihidro-5H-ciclopenta c]piridina- 1-carboxilato



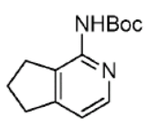
Se calientan etil 1, 2, 4-triazina-3 -carboxilato (7 g, 45.8 mmol), ciclopentanona (4.9 mL, 55.0 mmol), y pirrolidina (4.6 mL, 55.0 mmol) en tolueno (100 mL) hasta reflujo durante 12 h. La mezcla se purifica mediante cromatografía de gel de sílice sobre columna (PE/EtOAc = 5: 1) para dar el compuesto del título (2.02 g, 25 %) como un aceite marrón. LCMS: 192 $(M + 1)^+$

Etapa 2: ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina- 1-carboxílico



Una solución 2 N de LiOH (50 mL) en agua se agrega lentamente al compuesto del título de la etapa 1 (10 g, 52.4 mmol) en MeOH (250 mL) a 0 °C. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 30 min. El MeOH se reduce bajo vacío y la solución acuosa residual se lava con EtOAc. La fase orgánica se vuelve a extraer con agua. Los extractos acuosos combinados se acidifican a pH = 2 con HCl 1N. El agua se retira y HPLC preparativo da el compuesto del título (5.4 g, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.39 (t, J = 8.0, 7.6 Hz, 2 H), 3.16 (d, t, J = 8.0, 7.6 Hz, 2 H), 2.16-2.20 (m, 2 H).

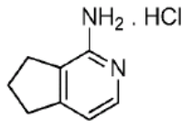
Etapa 3: tert-butil N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin- 1-il)carbamato



Se calientan el compuesto del título de la etapa 2 (1.0 g, 6.1 mmol), difenilfosforil azida (2.64 mL 12.2 mmol), y trietilamina (1.64 mL, 12.2 mmol) en tBuOH (50 mL) bajo N_2 a 80 °C durante 2 h. La cromatografía de gel de sílice (PE/EtOAc = 5: 1) da el compuesto del título (570 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.18 (d, J = 4.8 Hz, 1

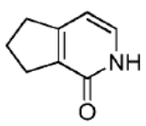
H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 2.90-2.97 (m, 4 H), 2.06-2.12 (m, 2 H), 1.49 (s, 9H). LCMS: 235 $(M + 1)^+$

Etapa 4: clorhidrato 6,7-dihidro-5H-ciclopenta [c]piridin- 1-amina



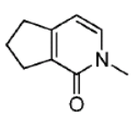
Se agrega lentamente HCl anhidro 1M en DCM (20 mL) al compuesto del título de la etapa 3 (570 mg, 2.43 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C. Después de agitación a temperatura ambiente durante 1.5 h, la evaporación de los componentes volátiles da el compuesto del título (400 mg, 96 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.66 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.04 (t, J = 7.8, 7.2 Hz, 2 H), 2.86 (t, J = 7.8, 7.2 Hz, 2 H), 2.17-2.27 (m, 2 H). LCMS: 135 $(M + 1)^+$

Etapa 5: 2,5,6,7-tetrahidrociclopenta[c]piridin- 1-ona



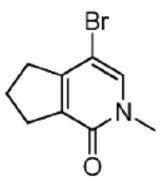
El compuesto del título de la etapa 4 (400 mg, 2.33 mmol) se disuelve en agua (6.5 mL) y se agrega H_3PO_2 (2 mL, 50 % p/p en agua, 18.64 mmol). La mezcla se enfría a 0 °C y se agrega en forma de gotas una solución de $NaNO_2$ (180 mg 2.68 mmol) en agua (6.5 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. El pH se ajusta a aproximadamente 7 mediante la adición cuidadosa de $NaHCO_3$. El tratamiento final de extracción utilizando acetato de etilo da el compuesto del título (300 mg, 95 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 12.55 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.84-2.89 (m, 4 H), 2.04-2.11 (m, 2 H). LCMS: 136 $(M + 1)^+$

Etapa 6: 2- metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin- 1-ona



El compuesto del título de la etapa 5 (260 mg, 1.93 mmol) se disuelve en DMF (5 mL) y se enfría a 0 °C. Se agrega NaH (94 mg, 2.31 mmol) y la mezcla se agita durante 30 min. Se agrega yoduro de metilo (146 µL, 2.31 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Los componentes volátiles se retiran bajo vacío y la cromatografía de gel de sílice (PE/EtOAc = 1:1) da el compuesto del título (192.6 mg, 67 %) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (CD_3Cl, 300 MHz): δ 7.13 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.13 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.79-2.85 (m, 4 H), 2.01-2.11 (m, 2 H). LCMS: 150 $(M + 1)^+$

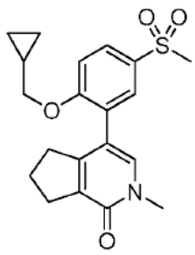
Etapa 7: 4-bromo- 2- metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin- 1-ona



El compuesto del título de la etapa 6 (140 mg, 1.04 mmol) se disuelve en ACN (5 mL) y se agrega NBS (188 mg, 1.06 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1.5 h, la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (PE/EtOAc = 1: 1) da el compuesto del título (196 mg, 89.5 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (CD_3Cl, 300 MHz): δ 7.33 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.85- 2.97 (m, 4 H), 2.05- 2.13 (m, 2 H).

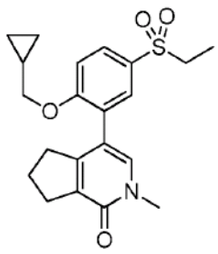
LCMS: 228, 230 $(M + 1)^+$

Etapa 8: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- metilsulfonilfenil]- 2- metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin- 1 -ona



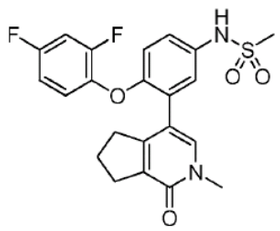
A una solución del compuesto del título de la etapa 7 (60 mg, 0.26 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1 (111.2 mg, 0.32 mmol) y K_2CO_3 (107 mg, 0.78 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se agrega $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg) bajo N_2. La mezcla se calienta a 85 °C durante la noche. El tratamiento final de extracción de EA seguido por TLC preparativo (DCM / MeOH = 25: 1) da el compuesto del título (47 mg, 48 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 300 MHz): δ 7.83 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 2.65- 2.70 (m, 4 H), 1.91-1.97 (m, 2 H), 1.13-1.18 (m, 1 H), 0.50-0.54 (m, 2 H), 0.26-0.30 (m, 2 H). LCMS: 374 $(M + 1)^+$

Ejemplo 505: 4-[2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]- 2- metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin- 1 -ona



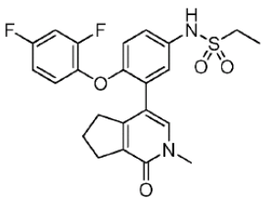
El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 504, etapa 8 excepto que 2- [2- (ciclopropilmetoxi)- 5- etilsulfonilfenil]-4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolano se sustituye por el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.91 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.23 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.08-2.14 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.08-1.27 (m, 1 H), 0.60-0.65 (m, 2 H), 0.33-0.37 (m, 2 H). LCMS: 388 $(M + 1)^+$

Ejemplo 506: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(2- metil- 1-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4 - il)fenil]metanosulfonamida



El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 504, etapa 8 excepto que N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)fenil]metanosulfonamida se sustituye por el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1. ^{1}H RMN (DMSO- d_6, 400 MHz): δ 9.72 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.34-7.42 (m, 1 H), 7.24-7.10 (m, 2 H), 7.00-7.08(m, 2 H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.88-1.96 (m, 2 H). LCMS: 447 $(M + 1)^+$

Ejemplo 507: N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(2- metil- 1-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4 - il)fenil]etanosulfonamida

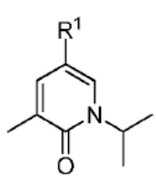


El compuesto del título se prepara en una forma similar al Ejemplo 504, etapa 8 excepto que N-[4-(2, 4-difluorofenoxi)-3 -(4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)fenil] etanosulfonamida se sustituye por el compuesto del título del Ejemplo 90, etapa 1. ^{1}H RMN (CD_3Cl, 400 MHz): δ 7.30 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H), 6.89-6.96 (m, 2 H), 6.79-6.85 (m, 1 H); 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.02- 2.06 (m, 2 H), 1.41 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS: 461 $(M + 1)^+$

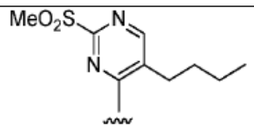
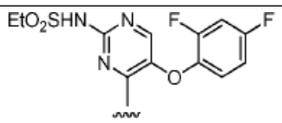
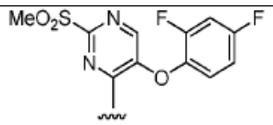
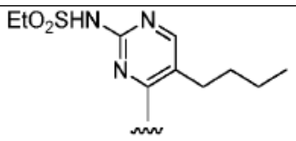
Ejemplos 508-511

Los Ejemplos 508-511 como se describe en la Tabla 22 se preparan en tres etapas. Utilizando condiciones similares a aquellas escritas en el documento WO 2005/40151 (Preparación 6), 5- bromo-3 -metilpiridin- 2- ol es N-alquilatado con bromuro isopropilo para dar 5 -bromo-3 -metil- 1-propan- 2- ilpiridin- 2- ona que luego se hace reaccionar con 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil-1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)-1, 3, 2- dioxaborolano utilizando condiciones similares a aquellas descritas en el Ejemplo 248, etapa 2 para dar el pinacol éster, 3-metil- 1-propan- 2- il- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil- 1, 3, 2- dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona. Este pinacol éster luego se sustituye por el pinacol éster del ejemplo mostrado bajo el Método Sintético en la Tabla 22 y se hace reaccionar de la misma forma como en el ejemplo para obtener el compuesto del título.

Tabla 22



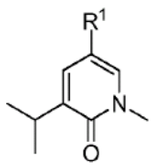
Ej. No.	R^1	Nombre	MS (M+H)	Método sintético

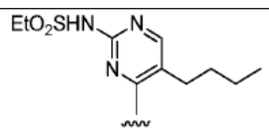
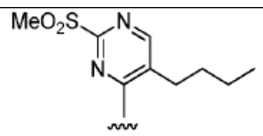
508		5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -3- metil -1- propan -2- ilpiridin -2- ona	364	Ejemplo 305
509		N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (5- metil -6- oxo -1- propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	465	Ejemplo 169
510		5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- metilsulfonilpirimidin -4- il] -3- metil -1- propan -2- ilpiridin -2- ona	436	Ejemplo 149, etapa 4
511		N- [5-butil -4- (5-metil -6- oxo -1- propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	393	Ejemplo 310

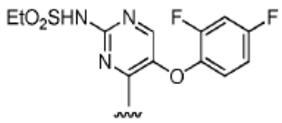
Ejemplos 512- 514

Los Ejemplos 512- 514 como se describe en la Tabla 23 se preparan en tres etapas. Utilizando condiciones similares a aquellas descritas por Malhotra, et. al. in Organic Letters 2013, Vol. 15, No. 14, pp. 3698-3701 (información de soporte, compuestos 4c y 3a), 3,5-dibromo- 1- metilpiridin- 2- ona es alquilatado en la posición 3 utilizando bromuro isopropilmagnesio para dar 5- bromo- 1-metil-3 -propan- 2- ilpiridin- 2- ona que luego se hace reaccionar con 4, 4, 5, 5- tetrametil- 2- (tetrametil- 1 ,3 ,2- dioxaborolan- 2- il)- 1 ,3 ,2-dioxaborolano utilizando condiciones similares a aquellas descritas en el Ejemplo 248, etapa 2 para dar el pinacol éster, 1-metil-3 - propan- 2- il- 5- (4, 4, 5, 5- tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan- 2- il)piridin- 2- ona. Este pinacol éster luego se sustituye por el pinacol éster del ejemplo mostrado bajo el Método Sintético en la Tabla 23 y se hace reaccionar en la misma forma como el ejemplo para obtener el compuesto del título.

Tabla 23



Ej. No.	R^1	Nombre	MS (M+H)	Método Sintético
512		N- [5-butil -4- (1-metil -6- oxo -5- propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	393	Ejemplo 310
513		5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -1- metil -3- propan -2- ilpiridin -2- ona	364	Ejemplo 305

514		N- [5- (2,4-difluorofenoxi)- 4- (1-metil -6- oxo -5- propan- 2- ilpiridin -3- il) pirimidin- 2-il] etano sulfonamida	465	Ejemplo 169

II. Evaluación Biológica

Ejemplo 1: Ensayo de Inhibición de Enzima In Vitro

La determinación de IC_{50} para los inhibidores BRD4 de derivado heterocíclico descritos aquí se realiza como sigue. Se clona el BRD4 etiquetado His, se expresa y se purifica para homogeneidad (P. Filipakopoulos et al. Nature 468, 1067-1073, 2010). Se evalúa la inhibición y unión BRD4 al supervisar la interacción con el péptido H4-tetraacetilo biotinilado (AnaSpec, H4K5/8/12/16(Ac), marcado con biotina) con el objetivo utilizando la tecnología AlphaScreen (Life Technologies). En una placa Proxi BRD4 de 384 pozos (BD1) (2 nM final) se combina con péptido (15 nM final) en 50 mM HEPES (pH 7.3), 10 mM NaCl, 0.25 mM TCEP, 0.1 % (p/v) de BSA, y 0.005 % (p/v) de Brij-35 en la presencia de DMSO (final 0.4 % de DMSO) o las series de dilución del compuesto en DMSO. Después de incubación 20 minutos a temperatura ambiente, glóbulos donantes de Alfa estreptavidina y glóbulos receptores de Quelado Níquel se agregan a una concentración final de 5 µg/mL. Después de dos horas de equilibro, las placas se leen en un instrumento Envision y el IC_{50} se calcula utilizando un ajuste de curva no lineal de cuatro parámetros. El Ejemplo Químico 1 (2- metil- 4 -fenilisoquinolin- 1-ona) tiene un IC_{50} de 2.782 µM en este formato de ensayo.

La capacidad de los compuestos descritos aquí de inhibir la actividad BRD4 se cuantifica y se determina el valor IC_{50} respectivo. Los valores IC_{50} de los diversos compuestos descritos aquí se proporcionan en la Tabla 24.

Ejemplo 2: Ensayo con Base en Célula In Vitro

Se realiza un ensayo de proliferación celular colorimétrico (ensayo Célula-MTS) para evaluar la capacidad de los inhibidores BRD4 derivados heterocíclicos descritos aquí para afectar la proliferación de las estirpes celulares de cáncer establecidas.

Principio de Ensayo

El ensayo Célula-MTS es un ensayo colorimétrico con base en placa de 7 días que cuantifica la cantidad de NADH nuevamente generado en la presencia o ausencia del compuesto de prueba. El nivel de NADH se utiliza para la cuantificación de proliferación celular de cáncer.

Método de Ensayo

Las estirpes celulares de cáncer establecidas con una variedad de mutaciones de activación se obtienen del American Type Culture Collection (ATCC) y se pasan rutinariamente de acuerdo con los protocolos ATCC. Para el ensayo de rutina, estas células se siembran en densidades que permiten confluencia de -90 % después de 7 días de cultivo. Se siembran células de linfoma de Burkitt humanas, Raji, (cMYC) en 15,000 células por 96 pozos. Se siembran células de proleucemia humana, HL-60, (NRAS, pl6, p53, c- Myc amplificado) en 5,000 células por 96 pozos. Se siembran células neoplásicas no microcíticas de pulmón humanas, NCI-H460, (KRAS, PIK3CA, STLK11, pl6) en 3,000 células por 96 pozos. 24 horas después de poner en placas, las células reciben una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con rangos de concentración finales de 100 µM a 2.0 nM. Las células se incuban en la presencia del compuesto durante 168 horas a 37 °C, y 5 % de CO_2. Al final de este periodo de incubación, se retira 80 µL del medio y 20 µL de CellTiter 96®. Se agrega una solución del Ensayo de Proliferación Celular No Radioactivo AQueous (Promega). Las células se incuban hasta que el OD490 es >0.6. Los valores IC_{50}

se calculan utilizando el paquete de software IDBS XLfit e incluye los valores OD490 restados anteriores y normalización a controles DMSO. Los valores IC_{50} de proliferación celular se cargan y archivan utilizando la Plataforma Chem Biography.

La Tabla 24 proporciona los resultados de los experimentos del ensayo de inhibición de enzima in vitro y los experimentos de ensayo con base en célula in vitro realizados con los compuestos descritos aquí.

Tabla 24

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
1	4- (3-metoxifenil) -2-metilisoquinolin -1- ona	B			
2	2-metil -4- fenilisoquinolin -1- ona	B			
3	4- (2-fluorofenil) -2-metilisoquinolin -1- ona	C			
4	4- (2-metoxifenil) -2-metilisoquinolin -1- ona	C			
5	4- (3-aminofenil) -2-metilisoquinolin -1- ona	B			
6	N-ciclopropil -3- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B			
7	2-metil -4- (3-pirrolidin -1-ilsulfonilfenil) isoquinolin -1- ona	B	A	B	
8	N- [[3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metil]metano sulfonamida	B			
9	N- [3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
10	N-etil -3- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B			
11	4- (3-etilsulfonilfenil) -2-metilisoquinolin -1- ona	B	A	B	
12	4- [3- (dimetilsulfamoilamino) fenil] -2- metil -1- oxoisoquinolina	A	A	A	
13	N- [3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	
14	2-metil -4- (3-morfolin -4-ilsulfonilfenil) isoquinolin -1- ona	B			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
15	N-bencil -2- metoxi -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B	A	B	
16	2-metoxi -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B			
17	N- [2-metil -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	B	A	
18	N-bencil -2- metoxi -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benzamida	B	B	B	
19	4- (3,4-dihidro-2H -1,4- benzoxazin -6- il) -2- metilisoquinolin -1- ona	B			
20	2-metil -4- (2-oxo -1,3- dihidro- indol -6- il) isoquinolin -1- ona	C	A	A	
21	3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B	B	B	
22	N- (2-hidroxietil) -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B	B	B	
23	4- (5-amino -2- fluorofenil) -2- metilisoquinolin -1- ona	B			
24	4- (5-amino -2,4- difluorofenil) -2- metilisoquinolin -1- ona	B			
25	4- (3-amino -5- fluorofenil) -2- metilisoquinolin -1- ona	B			
26	4- (3-amino -4- fluorofenil) -2- metilisoquinolin -1- ona	B			
27	N-bencil -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B			
28	N- [3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] propano -1- sulfonamida	A	B	B	
29	N- [3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] butano -1- sulfonamida	A	B	B	

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
30	N- [2-metoxi -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	B	A	
31	tert-butil N-metil-N- [3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] carbamato	B	B	B	
32	2-metil -4- [3- (metilamino) fenil] isoquinolin -1- ona	B			
33	N-metil-N- [3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	B	B	
34	N- [4-fluoro -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	
35	N- [2,4-difluoro -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	B	B	B	
36	N- [3-fluoro -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	B	B	B	
37	N- [2-fluoro -5- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	B	B	
38	N- [4-cloro -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	B	A	
39	N- [4-metil -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	B	A	
40	N- [3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -5- (trifluorometil) fenil] metano sulfonamida	B	B	B	
41	N- [4-fluoro -3- [2-metil -6- (1- metilpirazol -4- il) -1- oxoisoquinolin -4- il] fenil] metano sulfonamida	A	A	A	
42	N- [3- [2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) -1- oxoisoquinolin -4- il] fenil] metano sulfonamida	A	A	A	

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
43	N- [2,4-difluoro-5[2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) -1-oxoisoquinolin -4- il] fenil] metano sulfonamida	A	A	A	
44	4- (3-etilsulfonilfenil) -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	B	A	C
45	N- [4-cloro -3- [2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) -1-oxoisoquinolin -4- il] fenil] etano sulfonamida	A	A	A	B
46	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
47	N- [3- (6-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	
48	3- (6-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B	B	B	
49	N-etil -3- (6-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B	B	B	
50	N- [4-cloro -3- (6-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	B	A	B
51	N- [3- (2-metil -1- oxo -2,7-naftiridin -4- il) fenil] metano sulfonamida	B	C	B	
52	N- [3- (2-metil -1- oxo -2,7-naftiridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	B	B	B	
53	N-etil -3- (2-metil -1- oxo -2,7-naftiridin -4- il) benceno sulfonamida	B	C	C	
54	N-bencil -2- metoxi -5- (2-metil -1- oxo -2,7- naftiridin -4- il) benceno sulfonamida	C	C	B	C
55	3- (2-metil -1- oxo -2,7- naftiridin -4- il) benceno sulfonamida	C			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
56	2-metoxi -5- (2-metil -1- oxo -2,7-naftiridin -4- il) benceno sulfonamida	C			
57	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2-metil -1- oxo -2,7- naftiridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
58	N- [3- (7-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	B	A	
59	N-etil -3- (7-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	B	B	B	
60	N-bencil -5- (7-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4- il) -2-metoxibenceno sulfonamida	B	A	B	C
61	3- (7-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4- il) benceno sulfonamida	A	B	B	
62	N- [3- (7-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	B	A	
63	4- (3-etilsulfonilfenil) -7- fluoro -2-metilisoquinolin -1- ona	B	B	B	C
64	5- (7-fluoro -2- metil -1-oxoisoquinolin -4- il) -2-metoxibenceno sulfonamida	B			
65	2-metil -4- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	B			
66	4- (furan -2- il) -2-metilisoquinolin -1- ona	C			
67	2-metil -4- (1,3-oxazol -2- il) isoquinolin -1- ona	C			
68	2-metil -4- (1H-pirazol -5- il) isoquinolin -1- ona	C			
69	2-metil -4- (1-metilimidazol -2- il) isoquinolin -1- ona	C			
70	2-metil -4- piridin -2- ilisoquinolin -1- ona	C			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
71	2-metil -4- pirimidin -2- ilisoquinolin -1- ona	C			
72	N- [3- [2-metil -6- (6-metilpiridin -3- il) -1- oxoisoquinolin -4- il] fenil] etano sulfonamida	A	A	A	B
73	N- [3- (2-metil -1- oxo -6- fenilisoquinolin -4- il) fenil] etano sulfonamida	B			
74	N- [3- (2-metil -1- oxo -6- fenilisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	B	B	B	C
75	N- [3- (2,6-dimetil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
76	N- [3- (6-etil -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A			
77	N- [3- (6-etil -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
78	N- [3- (2,6-dimetil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
79	4- (5-etilsulfonil -2- metoxifenil) -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
80	4- (5-etilsulfonil -2- hidroxifenil) -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A			
81	4- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	A	A	A
82	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	A	A	B
83	4- (5-etilsulfonil -2- propoxifenil) -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	A	A	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
84	4- [5-etilsulfonil -2- (2-hidroxietoxi) fenil] -2- metil- 6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1-ona	A	B	A	B
85	4- [2- (2-aminoetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1-ona	A	C	B	C
86	N- [2-fluoro -4- metoxi -5- [2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) -1-oxoisoquinolin -4- il] fenil] etano sulfonamida	A	A	A	B
87	N- [3- (2-metil -1- oxo -6- piridin -2- ilisoquinolin -4- il) fenil] etano sulfonamida	B	B	A	C
88	4- [4-fluoro -2- metoxi -5-(metilsulfonilmetil) fenil] -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
89	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -2-metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
90	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -6- fluoro -2-metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	
91	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -7- fluoro -2-metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
92	4- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5-metilsulfonilfenil] -2-metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
93	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
94	N- [3- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	B	A	C	
95	N- [3- (1,4-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	B			
96	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	B			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
97	N- [3- (1,4,5-trimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	B			
98	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	B	B	B	C
99	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
100	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
101	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,4-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
102	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
103	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,4,5-trimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	A	B	A	C
104	3-amino -1- metil -5- (3- metilsulfonilfenil) pirazin -2- ona	C			
105	3-amino -5- (3-etilsulfonilfenil) -1- metilpirazin -2- ona	C			
106	N- [5- (6-amino -4- metil -5- oxopirazin -2- il) -2- metoxifenil] metano sulfonamida	C			
107	3-amino -1- metil -5- (3- metilsulfonilfenil) piridin -2- ona	C			
108	3-amino -5- (3-etilsulfonilfenil) -1- metilpiridin -2- ona	C			
109	N- [5- (5-amino -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -2- metoxifenil] metano sulfonamida	B	C	C	C
110	N- [2-metoxi -5- [1-metil -5- (metilamino) -6- oxopiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida	A	C	B	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
111	N- [5- [5- (etilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] -2- metoxifenil] metano sulfonamida	B			
112	N- [5- [5- (ciclopropilmetilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] -2- metoxifenil] metano sulfonamida	B			
113	N- [5- [5- (dimetilamino) -1- metil-6-oxopiridin -3- il] -2- metoxifenil] metano sulfonamida	A	B	A	B
114	N- [5- [5- (dietilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] -2- metoxifenil] metano sulfonamida	B			
115	N- [3- (5-amino -1- metil -6-oxopiridin -3- il) -4- (2,4-difluorofenoxi) fenil] etano-sulfonamida	A	A	A	C
116	3-amino -5- [2-(ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	A	C	B	C
117	4-etoxi -3- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida	A	B	B	C
118	4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida	A	A	A	C
119	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -3- fluoro -1-metilpiridin -2- ona	B	B	B	C
120	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5-metilsulfonilfenil] -3- fluoro -1-metilpiridin -2- ona	B	C	B	C
121	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5-etilsulfonilfenil] -3- fluoro -1-metilpiridin -2- ona	A	B	A	C
122	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5-fluoro -1- metil -6- oxopiridin -3-il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
123	N- [3- (2-metil -1- oxo-2,6-naftiridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	B	B	B	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
124	N-etil -3- (2-metil -1- oxo-2,6-naftiridin -4- il) benceno sulfonamida	B			
125	N- [3- (2-metil -1- oxo-2,6-naftiridin -4- il) fenil] metano sulfonamida	B			
126	4- (3-etilsulfonilfenil) -2- metil-2,6-naftiridin -1- ona	C			
127	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2-metil -1- oxo-2,6-naftiridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
128	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -2- metil -6- (4-metilpirazol -1- il) isoquinolin -1-ona	A	A	A	C
129	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (7-metil -8- oxoimidazo[1,5-a]pirazin -5- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
130	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -7-metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	A	B	A	C
131	7-metil -5- (3-metilsulfonilfenil) imidazo[1,5- a]pirazin -8- ona	C			
132	N- [2-metoxi -5- (7-metil -8-oxoimidazo[1,5-a]pirazin -5- il) fenil] metano sulfonamida	B	C	B	B
133	5- (3-etilsulfonilfenil) -7-metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	C			
134	N- [3- (5-cloro -1- metil -6-oxopiridin -3- il) -4- (2,4-difluorofenoxi) fenil] etano-sulfonamida	A	A	A	B
135	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -2-metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	B
136	6- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -2,4-dimetilpiridazin -3- ona	B	C	B	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
137	6- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -2,5- dimetilpiridazin -3- ona	B			
138	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1- metil -6- oxo -5- (trifluorometil) piridin -3- il] fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
139	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (4- fluoro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
140	N- [3- (5-ciclopropil -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -4- (2,4-difluoro- fenoxi) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
141	N-{4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1- ($^{2}H_{3}$)metil -6- oxopiridin -3- il] fenil} etano sulfonamida	A			
142	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2- metil -1- oxo-5,6,7,8-tetrahidro- 2,6-naftiridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	B			
143	4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2- (metilsulfonilmetil) pirimidin -4- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	B	C
144	5- [5- (ciclopropilmetoxi) -2- (metilsulfonilmetil) pirimidin -4- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	C	B	C
145	4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2- (metilsulfonilmetil) pirimidin -4- il] -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	B	A	C
146	5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- (metilsulfonilmetil) pirimidin -4- il] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona	A	B		C
147	5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- (metilsulfonilmetil) pirimidin -4- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	B		C
148	4- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- (metilsulfonilmetil) pirimidin -4- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	C		

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
149	5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2-metilsulfonilpirimidin -4- il] -1,3-dimetilpiridin -2- ona	B	C	C	C
150	5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2-metilsulfonilpirimidin -4- il] -3-metoxi -1- metilpiridin -2- ona	A	B	B	C
151	4- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2-metilsulfonilpirimidin -4- il] -2-metilisoquinolin -1- ona	A			
152	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	A	A	C
153	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	B	B	C
154	N- [5- (ciclopropilmetoxi)-4[2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) -1-oxoisoquinolin -4- il] pirimidin -2-il] metano sulfonamida	A	A	A	C
155	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
156	4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2- (1,1-dioxo-1,2-thiazolidin -2- il) pirimidin -4- il] -2-metilisoquinolin -1- ona	A			
157	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (6-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
158	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (7-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	A	A	C
159	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (6-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
160	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (7-fluoro -2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
161	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] -N- etilmetano sulfonamida	A	A	A	C
162	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] -N- etilmetano sulfonamida	A	A	A	C
163	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (2-metil -1- oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	A	B	C
164	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (2-metil -1- oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	B	C
165	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	B		C
166	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	A	A	C
167	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	B		C
168	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
169	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
170	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
171	4- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- (1,1-dioxo-1,2-thiazolidin -2- il) pirimidin -4- il] -2-metilisoquinolin -1- ona	A			
172	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (2-metil -1- oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	B	B	C
173	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (2-metil -1- oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	B	B	C
174	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -6- fluoro -2-metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
175	2-metil -4- [5-metilsulfonil -2-(oxolan -3- iloxi) fenil] isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
176	2-metil -4- [5-metilsulfonil -2-(oxan -4- iloxi) fenil] isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
177	4- (2-etoxi -5- metilsulfonilfenil) -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	A	C
178	2-metil -4- (5-metilsulfonil -2-propoxifenil) isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
179	2-metil -4- [5-metilsulfonil -2-(oxan -3- iloxi) fenil] isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
180	4- [2- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -2-metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
181	4- [5-etilsulfonil -2- (trans -4-hidroxiciclohexil) oxifenil] -2-metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
182	4- [2- (trans -4- aminociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -2-metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
183	4- [2- (cis -4- aminociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -2-metilisoquinolin -1- ona	A	C	B	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
184	4- (2-but -2- inoxi -5- metilsulfonilfenil) -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	A	C
185	4- (2-but -2- inoxi -5- etilsulfonilfenil) -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
186	6-fluoro -4- [2- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
187	7-fluoro -4- [2- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
188	4- [5-etilsulfonil -2- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] -6- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A		C
189	4- [5-etilsulfonil -2- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] -7- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A		C
190	2-metil -4- [5-metilsulfonil -2- (oxolan -3- ilamino) fenil] isoquinolin -1- ona	A	B	B	C
191	2-metil -4- [5-metilsulfonil -2- (oxan -4- ilamino) fenil] isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
192	4- [2- [(trans -4- hidroxiciclohexil) amino] -5- metilsulfonilfenil] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
193	4- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
194	4- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
195	4- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -7- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
196	4- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -7- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
197	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -2- metil -6- (trifluorometil) isoquinolin -1- ona	A	B		C
198	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metoxi -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
199	4- [3- (ciclopropilmetoxi) -6- metilsulfonilpiridin -2- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
200	4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2- metilsulfonilpiridin -4- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	A	C
201	4- [3- (ciclopropilmetoxi) -6- metilsulfonilpiridin -2- il] -7- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
202	4- [3- (ciclopropilmetoxi) -6- metilsulfonilpiridin -2- il] -6- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A		C
203	4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2- metilsulfonilpiridin -4- il] -7- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
204	4- (2-etoxi -5- etilsulfoniltiofen -3- il) -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	B	C
205	4- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfoniltiofen -3- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	B	C
206	4- [3- (ciclopropilmetoxi) -6- etilsulfonilpiridin -2- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
207	4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2- etilsulfonilpiridin -4- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	A	C
208	4- [5- (2-hidroxietilsulfonil) -2- metoxifenil] -2- metil -6- (1- metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	B	A	C
209	N- [4- (ciclopropilmetoxi) -2- fluoro -5- [2-metil -6- (1- metilpirazol -4- il) -1- oxoisoquinolin -4- il] fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
210	4- (5-etilsulfonil -2- metoxifenil) -2- metil -6- (1H- pirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
211	4- (2-etoxi -5- metilsulfonilfenil) -2- metil -6- (1-metilpirazol -4- il) isoquinolin -1- ona	A			
212	2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) -4- (5-metilsulfonil -2- propoxifenil) isoquinolin -1- ona	A			
213	N- [2- [2-metil -6- (1-metilpirazol -4- il) -1- oxoisoquinolin -4- il] piridin -4- illetano sulfonamida	A	B	B	C
214	[4- (ciclopropilmetoxi) -3- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) fenil] sulfamato	A	A	A	C
215	[4- (ciclopropilmetoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] sulfamato	A	A	A	C
216	4- (2-etoxi -5- metilsulfonilfenil) -2- metil- 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -1- ona	A			
217	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-metilsulfonilfenil] -2- metil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -1-ona	A	A	A	C
218	N- [4- (ciclopropilmetoxi) -2-fluoro -5- (2-metil -1- oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A	B	A	C
219	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -2- metil- 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
220	N- [2- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -4- metilsulfonilfenil] ciclopropano carboxamida	B	C	C	C
221	N- [2- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -4- metilsulfonilfenil] propanamida	C	C	C	C
222	N- [2- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -4- metilsulfonilfenil] acetamida	C	C	C	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
223	4- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -2- metil- 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin -1- ona	A	B	A	C
224	8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metil -2- (1- metilpirazol -4- il) pirido[4,3- d]pirimidin -5- ona	A	A	A	C
225	8- (5-etilsulfonil -2- propoxifenil) - 6- metil -2- (1-metilpirazol -4- il) pirido[4,3- d]pirimidin -5- ona	A	A	A	C
226	8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -6- metil -2- (1- metilpirazol -4- il) pirido[4,3- d]pirimidin -5- ona	A	A	A	C
227	8- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -6- metil -2- (1-metilpirazol -4- il) pirido[4,3- d]pirimidin -5- ona	A	B	A	C
228	6-metil -2- (1-metilpirazol -4- il) - 845-metilsulfonil -2- propoxifenil) pirido[4,3- d]pirimidin -5- ona	A	B	A	C
229	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] -N-metilmetano sulfonamida	A	A	A	C
230	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] -N- (oxetan -3- il) metano sulfonamida	A	A	A	C
231	8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metilpirido[4,3-d]pirimidin -5- ona	B			
232	8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -6- metilpirido[4,3-d]pirimidin -5- ona	A			
233	8[2- (2,4-difluorofenoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metilpirido[4,3-d]pirimidin -5- ona	B			
234	8[2- (2,4-difluorofenoxi) -5- etilsulfonilfenil] -6- metilpirido[4,3-d]pirimidin -5- ona	B			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
235	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -7- metil- [1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin -8- ona	C	C	C	C
236	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (7- metil -8- oxo- [1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin -5- il) fenil] etano sulfonamida	A	C	B	C
237	7- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -5- metil- [1,3] oxazolo [4,5-c] piridin -4- ona	A			
238	7- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -2,5-dimetil- [1,3] oxazolo [4,5- c] piridin -4- ona	A	B	A	C
239	5-metil -7- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] - [1,3] oxazolo [4,5-c] piridin -4- ona	A			
240	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- metil -4- oxo- [1,3] oxazolo [4,5-c] piridin -7- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
241	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2,5-dimetil -4- oxo- [1,3] oxazolo [4,5- c] piridin -7- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
242	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- (ciclopropilmetil) -3- metilpiridin -2- ona	A	B	A	C
243	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metil -1- (2- metilpropil) piridin -2- ona	B	C	B	C
244	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- (2- metoxietil) -3- metilpiridin -2- ona	B	C	C	C
245	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metil -1- (oxetan -3- ilmetil) piridin -2- ona	B	C	C	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
246	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metil -1- (1,3-oxazol -4- ilmetil) piridin -2- ona	A	A	A	C
247	N- [3- [1- (ciclopropilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -4- (2,4- difluorofenoxi) fenil] etano- sulfonamida	A	A	A	C
248	N- [4- [1- (ciclopropilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	A	A	C
249	N- [4- [1- (ciclopropilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
250	1- (ciclopropilmetil) -5- [4- (2,4- difluorofenoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin - 3- il] -3- metilpiridin -2- ona	A	B	A	C
251	1-ciclopropil -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- metilpiridin -2- ona	A	B	A	C
252	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3- c] piridin -7- ona	A	A	A	C
253	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
254	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona	A	A	A	C
255	N- [4- (ciclopropilmetoxi) -3- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
256	N- [6- (2,4-difluorofenoxi) -5- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) piridin -3- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
257	N- [6- (ciclopropilmetoxi) -5- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) piridin -3- il] etano sulfonamida	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
258	6-metil -4- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] furo[2,3- c] piridin -7- ona	A	B	A	B
259	4- [3- (ciclopropilmetoxi) -6- metilsulfonilpiridin -2- il] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona	A	B	A	C
260	2-cloro -4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona	A	A	A	B
261	N- [6- (ciclopropilmetoxi) -5- (2- fluoro -6- metil -7- oxofuro[2,3- c] piridin -4- il) piridin -3- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
262	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A	A	A	C
263	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
264	N- [5- (ciclopropilmetoxi) -4- (6- metil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
265	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -6- metil -7- oxotieno[2,3-c] piridino -2- carboxamida	A	A	A	C
266	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- (etilsulfonilamino) fenil] -6- metil -7- oxotieno[2,3-c] piridino -2- carboxamida	A	A	A	C
267	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metil -7- oxotieno[2,3-c] piridino -2- carboxamida	A	B	A	C
268	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- (etilsulfonilamino)piridin -3- il] - 6- metil -7- oxotieno[2,3- c] piridino -2- carboxamida	A	B	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
269	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2,6-dimetil -7- oxofuro[2,3-c] piridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
270	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -2,6- dimetilfuro[2,3-c] piridin -7- ona	A	A	A	B
271	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- fluoro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
272	3-cloro -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
273	5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- metilsulfonilpirimidin -4- il] -1- metil -3- propan -2- ilpiridin -2- ona	B			
274	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- fluoro -1- metilpiridin -2- ona	A	B	B	C
275	3-cloro -5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
276	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metanosulfonilmetil) fenil] -3- ($^2H_3$)metil -1- metil-1,2- dihidropiridin -2- ona	A	A		
277	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- ($^2H_3$)metil -1- metil -6- oxo-1,6- dihidropiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida	A	A		
278	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- ($^2H_3$)metil -1- metil -6- oxo-1,6- dihidropiridin -3- il] fenil] etano -1- sulfonamida	A	A		
279	N- [3- (5-ciclopropil -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -4- (2,4- difluorofenoxi) fenil] metano- sulfonamida	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
280	3-ciclopropil -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
281	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1- metil -6- oxo -5- pirrolidin -1- ilpiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	B			
282	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- pirrolidin -1- ilpiridin -2- ona	B			
283	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- etinil -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	A	B	A	C
284	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- etinil -1- metilpiridin -2- ona	A	B	B	C
285	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- etinil -1- metilpiridin -2- ona	B			
286	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- etinil -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	A	B		C
287	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- (difluorometoxi) -1- metilpiridin -2- ona	A	B	A	C
288	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (2,2,2-trifluoroetoxi)piridin -2- ona	A	B		
289	N- [3- [5- (difluorometoxi) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] -4- (2,4- difluorofenoxi) fenil] etano- sulfonamida	A	A	A	C
290	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1- metil -6- oxo -5- (2,2,2- trifluoroetoxi)piridin -3- il] fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
291	3- (difluorometoxi) -5- [2- (2,4- difluorofenoxi) -5- (etilsulfonilmetil) fenil] -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
292	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (etilsulfonilmetil) fenil] -1- metil -3- (2,2,2-trifluoroetoxi)piridin -2- ona	A	B	A	C
293	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metil -3- (1- metilpirazol -4- il) oxipiridin -2- ona	A	B	B	C
294	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metil -3- (1- propan -2- ilpirazol -4- il) oxipiridin -2- ona	A	C	B	A
295	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metil -3- fenoxipiridin -2- ona	A	B	B	B
296	N- [4- (1-butil -5- metil -6- oxopiridin -3- il) -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A			
297	N- [4- (1-butil -5- metil -6- oxopiridin -3- il) -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			
298	N- [4- [1- (ciclobutilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	B			
299	N- [4- [1- (ciclobutilmetil) -5- metil -6- oxopiridin -3- il] -5- (2,4- difluorofenoxi) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	B			
300	N- [5-etil -4- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			
301	2-metil -4- (2-metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) isoquinolin -1- ona				
302	5- (5-etil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -1,3- dimetilpiridin -2- ona				
303	1,3-dimetil -5- (2-metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona				

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
304	4- (5-butil -2-metilsulfonilpirimidin -4- il) -2-metilisoquinolin -1- ona	A			
305	5- (5-butil -2-metilsulfonilpirimidin -4- il) -1,3-dimetilpiridin -2- ona	A			
306	N- [4- (2-metil -1- oxoisoquinolin -4- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			
307	N- [4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- etilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
308	N- [4- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
309	N- [5-butil -4- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4- il) pirimidin -2-il] etano sulfonamida	A	A	A	C
310	N- [5-butil -4- (1,5-dimetil -6-oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
311	4- [5- (ciclopropilmetoxi) -2-metilsulfonilpirimidin -4- il] -2-metilisoquinolin -1- ona	A			
312	5- (2-etil -5- metilsulfonilfenil) -1-metilpiridin -2- ona	B	C	C	C
313	1-metil -5- (5-metilsulfonil -2-propilfenil) piridin -2- ona	B	C	B	C
314	2-metil -4- (5-metilsulfonil -2-propilfenil) isoquinolin -1- ona	A			
315	5- [2- (2-ciclopropiletil) -5-metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	A			
316	4- (2-etil -5- metilsulfonilfenil) -2-metilisoquinolin -1- ona	A			
317	5- (2-butil -5- metilsulfonilfenil) -1- metilpiridin -2- ona	A			
318	4- (2-butil -5- metilsulfonilfenil) -2- metilisoquinolin -1- ona	A			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
319	4- [2- (2-ciclopropiletil) -5- metilsulfonilfenil] -2- metilisoquinolin -1- ona	A			
320	N- [6- (ciclopropilmetoxi) -5- (2- metil -1- oxoisoquinolin -4- il) piridin -3- il] etano sulfonamida	A	A	A	C
321	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilpiridin -3- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
322	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilpiridin -3- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
323	5- [3- [(4-metoxifenil) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A			
324	1,3-dimetil -5- (3-metilsulfonil -5- fenilmetoxifenil) piridin -2- ona	A	B	A	C
325	5- [3- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	B	B	C
326	1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (2-feniletoxi) fenil] piridin -2- ona	A	B	B	C
327	5- [3- (2-ciclopropiletoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	B	B	C
328	1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona	A			
329	1,3-dimetil -5- [3- [(3-metiloxetan -3- il) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] piridin -2- ona	A			
330	1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (piridin -2- ilmetoxi) fenil] piridin -2- ona	A			
331	5- [3- [(2,6-dimetilfenil) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	B	A	C
332	5- [3- [(2-clorofenil) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
333	5- [3- [[2- (difluorometoxi) fenil] metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	B	A	C
334	2- [[3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- metilsulfonilfenoxi]metil] benzonitrilo	A	B	A	C
335	5- [3- [(2,4-difluorofenil) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A			
336	1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (1-feniletoxi) fenil] piridin -2- ona	A	B	A	C
337	5- [3- [(2,3-diclorofenil) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	B			
338	1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (piridin -3- ilmetoxi) fenil] piridin -2- ona	A			
339	3- [[3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- metilsulfonilfenoxi]metil] benzonitrilo	A			
340	5- (3-but -2- inoxi -5- metilsulfonilfenil) -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A			
341	1,3-dimetil -5- [3-metilsulfonil -5- (1-feniletoxi) fenil] piridin -2- ona	A	A	A	C
342	N- [3- (2,4-difluorofenoxi) -5- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	B
343	4- [3- [(4-metoxifenil) metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -2- metilisoquinolin -1- ona	B			
344	2-metil -4- (3-metilsulfonil -5- fenilmetoxifenil) isoquinolin -1- ona	A			
345	4- [3- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -2- metilisoquinolin -1- ona	A			
346	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -6- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- illetano sulfonamida	B			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
347	N- [2- (2,4-difluorofenoxi) -6- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -4- il] etano sulfonamida	B			
348	4- [3- [[2- (difluorometoxi) fenil] metoxi] -5- metilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona	A	A	A	B
349	6-metil -4- (3-metilsulfonil -5- fenilmetoxifenil) furo[2,3- c] piridin -7- ona	A	A	A	C
350	4- [3- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -6- metilfuro[2,3-c] piridin -7- ona	A			
351	1-metil -5- (2-metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona				
352	5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -1- metilpiridin -2- ona				
353	3-cloro -1- metil -5- (2- metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona				
354	5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -3- cloro -1- metilpiridin -2- ona				
355	3-metoxi -1- metil -5- (2- metilsulfonil -5- propilpirimidin -4- il) piridin -2- ona				
356	5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona				
357	N- [4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			
358	N- [5-butil -4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			
359	N- [4- (5-cloro -1- metil -6- oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
360	N[5-butil -4- (5-cloro -1- metil -6-oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			
361	N- [4- (5-metoxi -1- metil -6-oxopiridin -3- il) -5- propilpirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			
362	N- [5-butil -4- (5-metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			
363	N- [5-butil -4- (1,5-dimetil -6-oxopiridin -3- il) pirimidin -2- il] metano sulfonamida	A			
364	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-propan -2- ilsulfonilfenil] -2-metilisoquinolin -1- ona	A			
365	8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -6- metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazino-3,5-diona	A	A	A	C
366	8- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -6- metil-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin -5- ona	A			
367	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (7-metil -8- oxoimidazo[1,5-a]pirazin -5- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
368	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5-etilsulfonilfenil] -7-metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	A	A	A	B
369	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5-(etilsulfonilmetil) fenil] -7-metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	A	B	A	C
370	7-metil -5- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] imidazo[1,5- a]pirazin -8- ona	A	B	B	C
371	5- [5- (etilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] -7-metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	B	B	B	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
372	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -7- metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	A	A	A	C
373	5- [2- (4,4-difluorociclohexil) oxi -5- etilsulfonilfenil] -7- metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	A	B	A	C
374	5- (2-ciclopentiloxi -5- etilsulfonilfenil) -7- metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	A	A	A	C
375	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -7- metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	A			
376	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- etilsulfonilfenil] -7- metilimidazo[1,5-a]pirazin -8- ona	A	B	A	C
377	7- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -5- metilfuro[3,2-c] piridin -4- ona	A	A	A	C
378	7- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -5- metilfuro[3,2-c] piridin -4- ona	A	A	A	B
379	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- metil -4- oxofuro[3,2-c] piridin -7- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
380	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- metil -4- oxofuro[3,2-c] piridin -7- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
381	4- (ciclopropilmetoxi) -5- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -1- (metilsulfonilmetil) piridin -2- ona	A	C	B	C
382	5- [4- (ciclopropilmetoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	B	A	C
383	4- [4- (ciclopropilmetoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -7- fluoro -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	A	C
384	4- [4- (ciclopropilmetoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
385	5- [4- (2,4-difluorofenoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
386	4- (2,4-difluorofenoxi) -5- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -1- (metilsulfonilmetil) piridin -2- ona	A	B	B	C
387	4- [4- (2,4-difluorofenoxi) -1- (metilsulfonilmetil) -6- oxopiridin -3- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
388	5- (2-but -2- inoxi -5- metilsulfonilfenil) -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
389	5- (2-but -2- inoxi -5- etilsulfonilfenil) -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona	A	B	A	C
390	5- (5-etilsulfonil -2- pent -2- inoxifenil) -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona	A			
391	5- [2- (3-ciclopropilprop -2- inoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona	A	B	A	C
392	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (trifluorometil) piridin -2- ona	B			
393	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- propan -2- ilsulfonilfenil] -6- metoxi -2- metilisoquinolin -1- ona	A			
394	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- propan -2- ilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A			
395	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -5- fenilmetoxifenil] etano sulfonamida	A			
396	5- [2- (2,4-difluoroanilino) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
397	5- [2- [(4,4-difluorociclohexil) amino] -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
398	5- [2- (2,4-difluoroanilino) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	B	A	C
399	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
400	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -3- metoxi -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
401	5- [2- (4-hidroxiciclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	B	A	C
402	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1- metil -5- metilsulfanil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
403	5- [2- (cis -4- aminociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A			
404	5- [2- (trans -4- aminociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	C	A	C
405	1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- [3,3,3-trifluoropropoxi) fenil] piridin -2- ona	A			
406	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- (2- hidroxietil) -3- metilpiridin -2- ona	A			
407	5- [5- (etilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] -1- (2- hidroxietil) -3- metilpiridin -2- ona	B			
408	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (metilamino)piridin -2- ona	A			
409	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- metil -3- (metilamino)piridin -2- ona	A			
410	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1- metil -5- (metilamino) -6- oxopiridin -3- il] fenil] etano sulfonamida	A			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
411	5- [5- (etilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] -1,3-dimetilpiridin -2- ona	A			
412	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [1-metil -5- (metilamino) -6-oxopiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida	A			
413	5- [2- [(4,4-difluorociclohexil) amino] -5- metilsulfonilfenil] -1,3-dimetilpiridin -2- ona	A			
414	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5-etilsulfonilfenil] -3- metoxi -1-metilpiridin -2- ona	A			
415	5- [2- (4,4-difluorociclohexil) oxi -5- metilsulfonilfenil] -1,3-dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
416	5- [2- (ciclopentilamino) -5-etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
417	5- [2- (ciclopentilamino) -5-metilsulfonilfenil] -1,3-dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
418	3-cloro -1- metil -5- [5-(metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona	A	C	B	C
419	5- (2-ciclopentiloxi -5-metilsulfonilfenil) -1,3-dimetilpiridin -2- ona	A	B	A	C
420	1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2-(oxan -4- iloxi) fenil] piridin -2-ona	A	B	A	C
421	3-fluoro -1- metil -5- [5-(metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona	A			
422	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5-metilsulfonilfenil] -1,4-dimetilpiridin -2- ona	B			
423	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5-etilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona	B			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
424	N- [4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -5- feniltiofen -2- il] etano sulfonamida	C			
425	1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxolan -3- ilamino) fenil] piridin -2- ona	A			
426	1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxolan -3- iloxi) fenil] piridin -2- ona	A	B	B	C
427	1,3-dimetil -5- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] piridin -2- ona	A	A	A	C
428	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1- etil -3- metilpiridin -2- ona	A	B	B	C
429	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- etil -3- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
430	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
431	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (cis -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] etano sulfonamida	A	B	A	C
432	N- [4- (1-metil -6- oxopiridin -3- il) -5- (2-metilfenil) tiofen -2- il] etano sulfonamida	C			
433	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (trans -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
434	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (cis -4- hidroxiciclohexil) oxifenil] metano sulfonamida	A	B	B	C
435	N- [5- (2-etilfenil) -4- (1-metil- 6- oxopiridin -3- il) tiofen -2- il] etano sulfonamida	C			
436	1,3-dimetil -5- [5-metilsulfonil -2- (oxan -4- ilamino) fenil] piridin -2- ona	A	B	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
437	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -3- fluoro -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
438	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -3- (dimetilamino) -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
439	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -4- iloxi) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
440	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -3- (dimetilamino) -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
441	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -4- iloxi) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
442	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
443	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- metoxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
444	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxolan -3- iloxi) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
445	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxolan -3- iloxi) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
446	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -3- iloxi) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
447	N- [4- (4,4-difluorociclohexil) oxi -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C
448	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -4- (oxan -3- iloxi) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
449	N- [4- (4,4-difluorociclohexil) oxi -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
450	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
451	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (5- NDhidroxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	A	ND	A	C
452	4- (ciclopropilmetilamino) -3- ND(1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida	B	ND	B	C
453	4- (ciclopropilmetilamino) -3- (1- metil -6- oxopiridin -3- il) benceno sulfonamida	C	C	C	C
454	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
455	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
456	5- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -1- ($^{2}H_{3}$)metil -4- metilpiridin -2- ona	A			
457	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1- ($^{2}H_{3}$)metil -4- metilpiridin -2- ona	A	A		
458	5- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -1,4- dimetilpiridin -2- ona	A			
459	5- [2- (ciclobutilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
460	5- [2- (ciclobutilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	A			
461	5- (5-etilsulfonil -2- metoxifenil) -3- hidroxi -1- metilpiridin -2- ona	B			
462	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
463	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- (dimetilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] fenil] metano sulfonamida	A	A	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
464	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- [5- (dimetilamino) -1- metil -6- oxopiridin -3- il] fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
465	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
466	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona	A	A	A	C
467	N- [3- (5-hidroxi -1- metil -6- oxopiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	B	C	C	C
468	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- metilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	A	C	B	C
469	3- (dimetilamino) -5- (2-etoxi -5- etilsulfonilfenil) -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
470	5- [2- (2,4-difluorofenoxi) -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	B
471	N- [3- (1-metil -6- oxo -5- fenilmetoxipiridin -3- il) fenil] metano sulfonamida	C			
472	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) fenil] etano sulfonamida	A	A	A	C
473	5- [2- (ciclopropilmetilamino) -5- etilsulfonilfenil] -1- metilpiridin -2- ona	A	B	A	C
474	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- (dimetilamino) -1- metilpiridin -2- ona	A	A	A	C
475	5- [4-fluoro -2- metoxi -5- (metilsulfonilmetil) fenil] -1- metilpiridin -2- ona	B			
476	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A	B	A	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
477	5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -1,4- dimetilpiridin -2- ona	A	B	A	C
478	N- [643- (metanosulfonamido) fenil] -4- metil -3- oxopirazin -2- il] acetamida	C			
479	N- [3- (1,4-dimetil -6- oxopiridazin -3- il) fenil] etano sulfonamida	C			
480	N- [3- (1,5-dimetil -6- oxopiridazin -3- il) fenil] etano sulfonamida	B			
481	N- [5- [3- (metanosulfonamido) fenil] -1- metil -2- oxopiridin -3- il] propanamida	C			
482	N- [5- [3- (metanosulfonamido) fenil] -1- metil -2- oxopiridin -3- il] acetamida	C			
483	1-ciclobutil -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metilpiridin -2- ona	A			
484	N- [3- (1-ciclobutil -5- metil -6- oxopiridin -3- il) -4- (2,4-difluoro- fenoxi) fenil] metano sulfonamida	A			
485	1-bencil -5- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -3- metilpiridin -2- ona	B			
486	1,3-dimetil -5- (2-metil -5- metilsulfonil-2,3-dihidro -1- benzofuran -7- il) piridin -2- ona	B	C	B	C
487	4- [5- (etilsulfonilmetil) -2- (2,2,2- trifluoroetoxi) fenil] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	A	A	C
488	2-metil -4- [5- (metilsulfonilmetil) -2- (2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] isoquinolin -1- ona	A	A	A	C
489	1,3-dimetil -5- (7-metilsulfonil- 2,3-dihidro -1,4- benzodioxin -5- il) piridin -2- ona	B			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
490	N- [2-etil -8- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4- il) -3,4-dihidro-2H-cromen -6- il] metano sulfonamida	A			
491	N- [2-etil -8- (2-metil -1-oxoisoquinolin -4- il) -3,4-dihidro-2H-cromen -6- illetano sulfonamida	A			
492	N- [8- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -2- etil-3,4-dihidro-2H-cromen -6- il] etano sulfonamida	A			
493	4- (2-ciclopropil -5- metilsulfonil-2,3-dihidro -1- benzofuran -7- il) -2- metilisoquinolin -1- ona	A			
494	4- (2-etil -5- metilsulfonil-2,3-dihidro -1- benzofuran -7- il) -2-metilisoquinolin -1- ona	A	B		
495	N- [7- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -2- propil-2,3-dihidro -1-benzofuran -5- il] etano sulfonamida	A			
496	N- [2-ciclopropil -7- (1,5-dimetil -6- oxopiridin -3- il) -2,3-dihidro -1- benzofuran -5- illetano sulfonamida	A	A		
497	4- [3- (metoximetil) -7-metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4-benzodioxin -5- il] -2-metilisoquinolin -1- ona	A	B	B	C
498	5- [3- (metoximetil) -7-metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4-benzodioxin -5- il] -1,3-dimetilpiridin -2- ona	A	C	B	C
499	4- [3- (metoximetil) -7-metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4-benzodioxin -5- il] -2-metilisoquinolin -1- ona	A			
500	5- [3- (metoximetil) -7-metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4-benzodioxin -5- il] -1,3-dimetilpiridin -2- ona	A			

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
501	4- [2- (metoximetil) -7- metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4- benzodioxin -5- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A	B	B	C
502	5- [2- (metoximetil) -7- metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4- benzodioxin -5- il] -1,3- dimetilpiridin -2- ona	A			
503	4- [2- (metoximetil) -7- metilsulfonil-2,3-dihidro -1,4- benzodioxin -5- il] -2- metilisoquinolin -1- ona	A			
504	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- metilsulfonilfenil] -2- metil- 6,7- dihidro-5H- ciclopenta[c] piridin -1- ona	A	A		
505	4- [2- (ciclopropilmetoxi) -5- etilsulfonilfenil] -2- metil-6,7- dihidro-5H-ciclopenta[c] piridin -1- ona	A			
506	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2- metil -1- oxo-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[c] piridin -4- il) fenil] metano sulfonamida	A			
507	N- [4- (2,4-difluorofenoxi) -3- (2- metil -1- oxo-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[c] piridin -4- il) fenil] etano sulfonamida	A			
508	5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -3- metil -1- propan -2- ilpiridin -2- ona	A			
509	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (5- metil -6- oxo -1- propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A		
510	5- [5- (2,4-difluorofenoxi) -2- metilsulfonilpirimidin -4- il] -3- metil -1- propan -2- ilpiridin -2- ona	B			
511	N- [5-butil -4- (5-metil -6- oxo -1- propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A		

Ejemplo de síntesis química	Nombre	BRD4 IC50 (μM)	Raji IC50 (μM)	HL-60 IC50 (μM)	H460 IC50 (μM)
512	N- [5-butil -4- (1-metil -6- oxo -5- propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A	A		
513	5- (5-butil -2- metilsulfonilpirimidin -4- il) -1- metil -3- propan -2- ilpiridin -2- ona	A			
514	N- [5- (2,4-difluorofenoxi) -4- (1- metil -6- oxo -5- propan -2- ilpiridin -3- il) pirimidin -2- il] etano sulfonamida	A			

Nota: los datos IC_{50} se designan dentro de los siguientes rangos:

A: ≤ 0.5 μM

B: > 0.5 μM a ≤ 5.0 μM

C: > 5.0 μM

Ejemplo 3: Estudio de Xenógrafo In Vivo – Eficacia Antineoplásica en Modelos de Xenoinjerto de Carcinoma Midline NUT (NMC)

Los modelos de xenoinjerto de NMC en ratones se utilizan en este estudio. Los cohortes emparejados de ratones con tumores establecidos se aleatorizan para tratamiento con el compuesto de prueba o vehículo, se administran mediante inyección intraperitoneal diaria. Antes de aleatorización y después de 4 días de terapia, los ratones se evalúan mediante formación de imágenes PET de F-fluorodesoxiglucosa (FDG). También se hacen mediciones de volumen de tumor, como lo son mediciones de toxicidad o pérdida de peso. Se obtienen tumores y se seccionan y examinan inmunohistoquímicamente para la oncoproteína BRD4-NUT, dispersión de células, expresión de queratina, Ki67 nuclear, y tinción TUNEL. Las muestras pareadas de ratones tratados y no se tratados se preparan y analizan utilizando protocolos estandarizados y el software comercialmente disponible (es decir, ImageScopt; Aperio Technologies).

Ejemplo 4: Estudio de Xenoinjerto In Vivo - Eficacia Antineoplásica en Modelos e Xenoinjerto de Cáncer de Mama MCF-7

Los glóbulos de liberación en el tiempo que contienen 0.72 mg de 17-β Estradiol se implanta subcutáneamente en ratones nu/nu. Se cultivan células MCF-7 en RPMI que contiene 10 % de FBS a 5 % de CO_2, 37 °C. Las células se centrifugan y se resuspenden en 50 % de RPMI (libre de suero) y 50 % de Matrigel a 1 x 10^7 células/mL. Las células MCF-7 se inyectan subcutáneamente en el flanco derecho 2- 3 días postimplante de glóbulo y se supervisa el volumen del tumor (longitud x ancho^2/2) quincenalmente. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de ~200 mm^3 los animales se aleatorizan y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con un compuesto de prueba o vehículo diariamente durante 4 semanas. Se supervisan el volumen del tumor y peso corporal quincenalmente a lo largo del estudio. En la conclusión del periodo de tratamiento, se toman muestras de plasma y tumor para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

Ejemplo 5: Estudio de Xenoinjerto In Vivo – Eficacia Antineoplásica en Modelo de Xenoinjerto del Modelo de Linfoma de Burkitts Humano Raji

Procedimiento: se inoculan subcutáneamente ratones SCID CB17 hembra (6-8 semanas de edad, Charles River Laboratories) en la región del flanco derecho con células Raji (a 3.5 x 10^6 células/ratón) y el tumor se deja crecer a aproximadamente 150 mm^3. Los ratones luego se aleatorizan en cohortes de tratamiento (N = 8) y se tratan oralmente una vez al día con control de vehículo o el compuesto de prueba durante 21 días. El compuesto de prueba se administra como una suspensión en 1 % de Tween 80, 40 % de PEG400 y ya sea: 59 % de 0.5 % de HPMC, o 9 % de DMSO + 50 % de 0.5 % de HPMC. Se miden el ancho y largo de los tumores en milímetros tres veces por semana. Se calculan los volúmenes de Tumor por la fórmula V = L x W x W/2. Se calcula la inhibición de crecimiento de tumor (TGI) con la fórmula:

TGI = 100 - (volumen medio de tumor del grupo de tratamiento / volumen medio de tumor del grupo de control de vehículo) x 100

Se realizan mediciones TGI hasta que el volumen de un tumor en el grupo de control alcanza 3,000 mm^3. Se realiza análisis estadístico utilizando prueba T de 2 colas. Se considera que los valores P <0.05 son estadísticamente significativos.

Resultados Preliminares: Se seleccionan siete compuestos de la Tabla 1 y se administran en dosis que varían de 5 mg/kg a 50 mg/kg. Se determina que el TGI varía de 42 % a 80 %. Los resultados son preliminares y no reflejan esquemas de dosificación optimizados.