

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 868 355**

(51) Int. Cl.:

<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 473/34</b>	(2006.01)
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 498/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/06</b>	(2006.01)		

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2016 PCT/US2016/027874**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016 WO16168682**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2016 E 16780891 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021 EP 3283077**

(54) Título: **Inhibidores del bromodominio**

(30) Prioridad:

**15.04.2015 US 201562148098 P**

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

**21.10.2021**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 868 355 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Inhibidores del bromodominio

**5 Solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. n.º 62/148.098, presentada el 15 de abril de 2015.

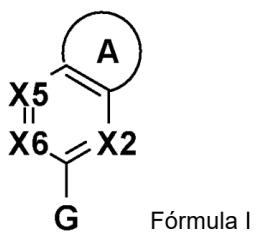
**10 Antecedentes**

Existe una necesidad en la técnica de un tratamiento eficaz para el cáncer y las enfermedades neoplásicas. PubChem Substance Database describe un compuesto "4-metil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,4-benzoxazin-3-ona (PubChem CID: 838863). El documento US2014/140956, el documento WO2015/004533 describen compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer. Sarah Picaud *et al.* describen la plasticidad de la bolsa de ajuste inducida del bromodominio BRD9 ("9 H -Purine Scaffold Reveals Induced-Fit Pocket Plasticity of the BRD9 Bromodomain", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (2015), vol. 58, n.º 6, páginas 2718 - 2736. Lele Zhao *et al.* describen el descubrimiento de fármacos basados en fragmentos de 2-tiazolidinonas como inhibidores de BRD4 ("Fragment-Based Drug Discovery of 2-Thiazolidinones as BRD4 Inhibitors: 2. Structure-Based Optimization", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (2015), vol. 58, n.º 3, páginas 1281 - 1297.

**Sumario**

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

Se desvela un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Fórmula I representada por:



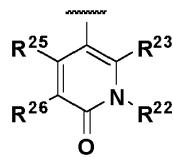
en donde

el anillo A es un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N;

X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en donde R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
X5 es N o C-R<sup>15</sup>, en donde R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;  
X6 es N o C-R<sup>16</sup>, en donde R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde

W es un enlace, -O-, -S- o -NH-, y  
X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterociclolalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

G representado por:

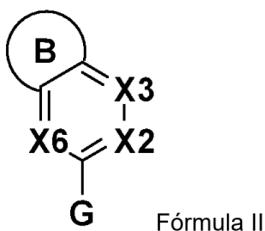


en donde,

- 5      R<sup>22</sup> es alquilo;  
 R<sup>23</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es alquilo, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se unen para formar un anillo que está opcionalmente sustituido;  
 R<sup>25</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo;
- 10     R<sup>26</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; u  
 opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es hidrógeno, R<sup>25</sup> no es hidrógeno y R<sup>26</sup> no es ni hidrógeno ni halógeno, después  
 R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido; siempre que el compuesto de Fórmula I no  
 sea  
 4-(3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazin-6-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona,  
 2-metil-4-(2-oxoindolin-6-il)isoquinolin-1(2H)-ona,  
 15     4-metil-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, ni  
 4-(1'-ciclobutil-4H-espiro[benzo [d][1,3]dioxino-2,4'-piperidina]-6-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona.

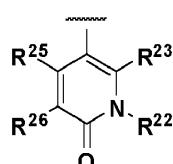
Se desvela un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la Fórmula II  
 está representado por

20



en donde

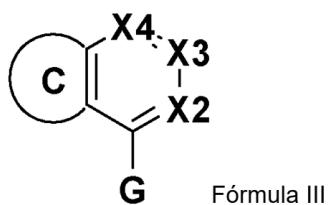
- 25     el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N;  
 X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
 X3 es N o C-R<sup>13</sup>, en la que R<sup>13</sup> es -Y-Z, en donde
- 30     Y se selecciona entre un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,  
 Z se selecciona entre -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>, en la que  
 cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y  
 R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
- 35     X6 es N o C-R<sup>16</sup>, en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde
- 40     W es un enlace, -O-, -S- o -NH-, y  
 X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y
- 45     G se describe por:



en donde

- 5 R<sup>22</sup> es alquilo;  
 R<sup>23</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es alquilo, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido;  
 R<sup>25</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo; y  
 R<sup>26</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; u  
 opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es hidrógeno, R<sup>25</sup> no es hidrógeno y R<sup>26</sup> no es ni hidrógeno ni halógeno, después R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido.

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



15 en donde

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

X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X3 es N o C-R<sup>13</sup>, en la que R<sup>13</sup> es -Y-Z, en donde

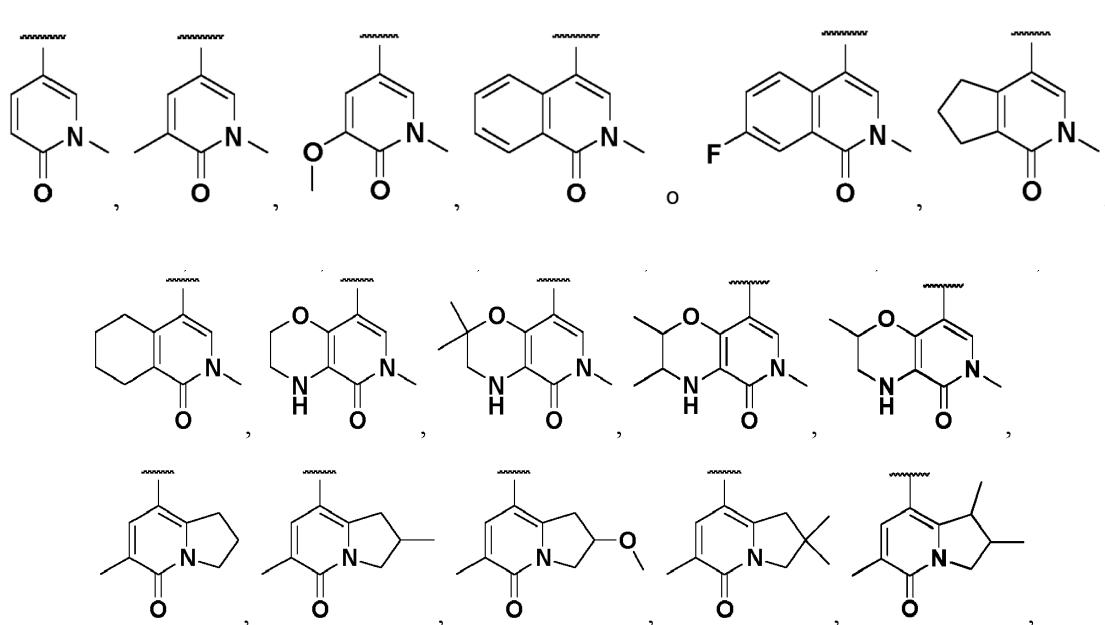
Y se selecciona entre un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

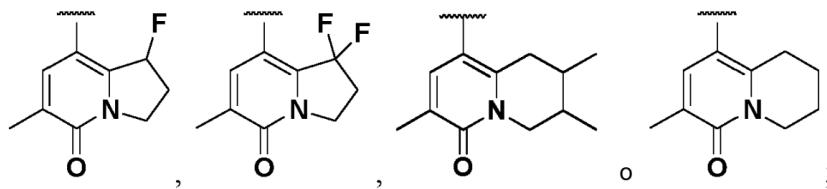
Z se selecciona entre  $-\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CON}(\text{R}^a)_2$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

cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y

<sup>R<sup>b</sup></sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclicialquilo, heteroarilo o heteroarylalquilo;

30 Nitrocarbaquinone,  $\text{Mn}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{pH} = 11$ , 110°C, 10 min, 1 M NaCl, 0.01 M Na<sub>2</sub>EDTA, 0.01 M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.01 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>





siempre que el compuesto de Fórmula III no sea

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

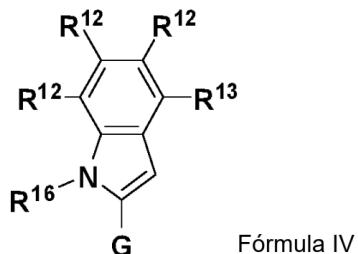
- 5 4-(2-ciclopropil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona. Una realización se refiere al compuesto de Fórmula III o una composición farmacéutica del mismo para su uso como un medicamento. Una realización se refiere al compuesto o composición farmacéutica del mismo para uso de Fórmula III en el tratamiento del cáncer u otra enfermedad neoplásica.

- 10 El cáncer puede ser un carcinoma de línea media NUT, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, melanoma.

El cáncer puede ser carcinoma de línea media NUT o cáncer de mama.

- 15 El compuesto can be 4-(2-etil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o 4-(2-ciclopropil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Se desvela un compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula IV representada por:



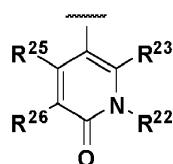
en donde

- 25 cada R<sup>12</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi; R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que

- 30 Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>, en donde

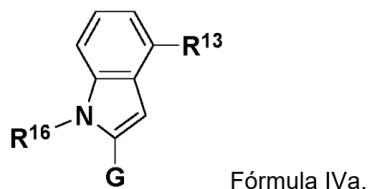
- 35 cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

- 40 R<sup>16</sup> se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y G es:



en donde

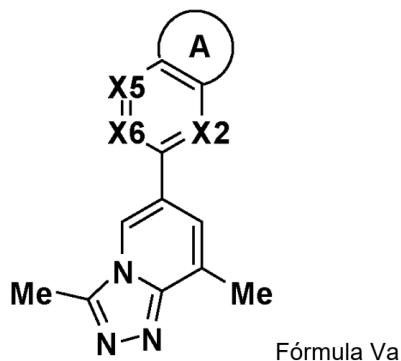
- 5      R<sup>22</sup> es alquilo;  
       R<sup>23</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es alquilo, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido;  
       R<sup>25</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo;  
       R<sup>26</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; u opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es hidrógeno, R<sup>25</sup> no es hidrógeno y R<sup>26</sup> no es ni hidrógeno ni halógeno, después R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido.
- 10     Se desvela un compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula IVa:



- 15     En un ejemplo de Fórmula IVa, R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es s un enlace o -CH<sub>2</sub>-, y Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; R<sup>16</sup> es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y G es como se ha descrito anteriormente.

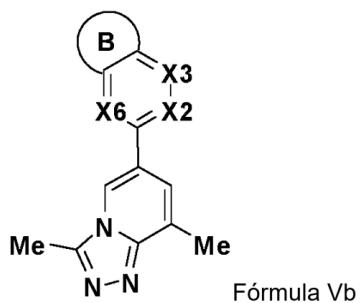
20     En otro ejemplo de Fórmula IVa, R<sup>13</sup> es -Y-Z, en donde Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>-, Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, en la que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo y R<sup>b</sup> es alquilo; R<sup>16</sup> es alquilo o cicloalquilalquilo; y G es como se ha descrito anteriormente.

- 25     Se desvela un compuesto de Fórmula Va:



- 30     o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  
       el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N;
- 35     X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
       X5 es N o C-R<sup>15</sup>, en la que R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi; y  
       X6 es N o C-R<sup>16</sup>, en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde  
       W es un enlace, -O-, -S- o -NH-, y  
       X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Se desvela un compuesto de Fórmula Vb:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

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

X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X3 es N o C-R<sup>13</sup>, en la que R<sup>13</sup> es -Y-Z, en donde

10 Y se selecciona entre un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y  
Z se selecciona entre -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>,

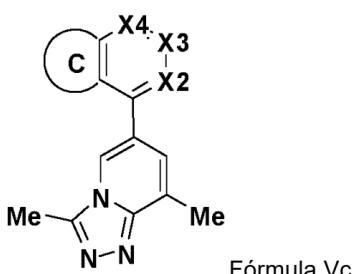
15 cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y  
R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

20 X6 es N o C-R<sup>16</sup>, en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde

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

X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

25 Se desvela un compuesto de Fórmula Vc o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



30 en donde

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

X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X3 es N o C-R<sup>13</sup>, en la que R<sup>13</sup> es -Y-Z, en donde

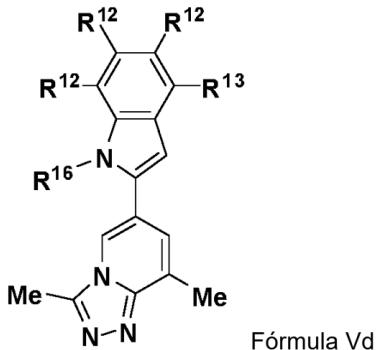
35 Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>, en donde

40 cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y  
R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

45 X4 es N o C-R<sup>14</sup>, en la que R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi.

Se desvela un compuesto de Fórmula Vd o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

en donde

cada R<sup>12</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que

10

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y  
Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>, en donde

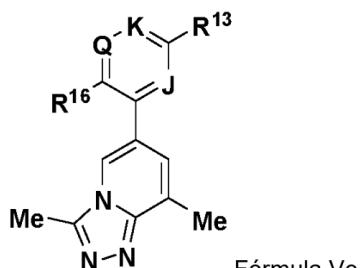
15

cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y  
R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

20

R<sup>16</sup> es de alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Se desvela un compuesto de Fórmula Ve:



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

30

J es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y  
Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)COR<sup>21</sup>, -COR<sup>21</sup>, -OC(O)N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>21</sup>, en la que

35

cada R<sup>21</sup> es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde  
cada R<sup>22</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

40

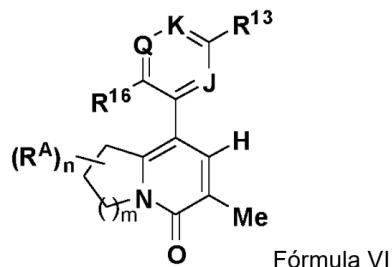
K es N o C-R<sup>14</sup>, en la que R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;  
Q es N o C-R<sup>15</sup>, en la que R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquinoxí, cicloalquilalquinoxí, heterocicloxi, heteroarilalquinoxí o alquinoloxí; y

R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno, -N(H)COX o -W-X, en donde

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

5 X es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Se desvela un compuesto de Fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la Fórmula VI es



10

en donde

n es de 0 a 4;

15 m es 0 o 1;

R<sup>A</sup> es un halógeno, alquilo C1-3 o alcoxi C1-3;

J es N o C-R<sup>12</sup>, en donde R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que

20

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)COR<sup>21</sup>, -COR<sup>21</sup>, -OC(O)N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>21</sup>, en donde

25

cada R<sup>21</sup> es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y

cada R<sup>22</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

30

K es N o C-R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

Q es N o C-R<sup>15</sup>, en donde R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterociclioxi, heteroarilalquiloxi o alquiniloxi; y

R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno, -N(H)COX o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35

Al menos un ejemplo proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

Al menos un ejemplo proporciona el compuesto de fórmula III para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### Descripción detallada

45

Debe entenderse que esta invención no se limita a la metodología, protocolos y reactivos particulares, etc., descritos en el presente documento y, como tal, pueden variar. La terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir ejemplos particulares únicamente, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones.

50

Estas publicaciones se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este sentido debe interpretarse como una admisión de que los inventores no tienen derecho a ser anterior a dicha divulgación en virtud de una invención anterior o por cualquier otra razón. Todas las declaraciones en cuanto a la fecha o representación en cuanto al contenido de estos documentos se basan en la información disponible para los solicitantes y no constituyen ninguna admisión en cuanto a la exactitud de las fechas o el contenido de estos documentos.

Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, las formas singulares "un/a" y "el/la" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. En toda la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, "comprende", "comprenden" y "que comprende" se usan de manera inclusiva en lugar de exclusivamente, de modo que un número entero o grupo de números enteros puede incluir uno o más números enteros o grupos de números enteros no establecidos. El término "o" es inclusivo a menos que se modifique, por ejemplo, por "cualquiera". Excepto en los ejemplos operativos, o en donde se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de componentes o condiciones de reacción usados en el presente documento deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

- 5 Los encabezados se proporcionan únicamente por conveniencia y no deben interpretarse como una limitación de la invención de ninguna manera. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que los comúnmente entendidos por un experto en la materia. La terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir ejemplos particulares únicamente, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones. Con el fin de 10 que se pueda entender más fácilmente la presente divulgación, se definen previamente determinados términos. Se exponen definiciones adicionales a lo largo de la descripción detallada.
- 15

### Definiciones

- 20 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado más adelante.

- "Amino" se refiere al radical  $-NH_2$ .  
 "Ciano" se refiere al radical  $-CN$ .  
 25 "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  $=N-H$ .  
 30 "Oximo" se refiere al radical  $=N-OH$ .  
 "Hidrazino" se refiere al radical  $=N-NH_2$ .  
 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>). En determinados ejemplos, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>). En determinados ejemplos, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). En otros ejemplos, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>). En otros ejemplos, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otros ejemplos, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otros ejemplos, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otros ejemplos, 35 un alquilo comprende de un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>). En otros ejemplos, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>). En otros ejemplos, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>). En otros ejemplos, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). En otros ejemplos, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). En otros ejemplos, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo) o 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un 40 enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con al menos uno de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (en donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (en donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (en donde *t* es 1 o 2) 45 y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde *t* es 1 o 2), en el que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclicolalquilo (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), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo).  
 50 "Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-alquilo, en donde alquilo es una cadena de alquilo como se definió anteriormente.  
 "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinados ejemplos, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otros ejemplos, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa  
 55

en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en el que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbocicliclalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclalquilo (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 radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinados ejemplos, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otros ejemplos, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbocicliclalquilo (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), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclalquilo (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).

"Alquienilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un cuádruple enlace carbono-carbono, que tiene de uno a doce átomos de carbono. En determinados ejemplos, un alquienilo comprende de uno a ocho átomos de carbono. En otros ejemplos, un alquienilo tiene de uno a cuatro átomos de carbono. El alquienilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquienilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbocicliclalquilo (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), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclalquilo (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).

"Alquienilo" o "cadena de alquienilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquienilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquienilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquienilo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. En determinados ejemplos, un alquienilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquienilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). En otros ejemplos, un alquienilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquienilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>). En otros ejemplos, un alquienilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquienilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otros ejemplos, un alquienilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquienilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otros ejemplos, un alquienilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquienilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otros ejemplos, un alquienilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquienilo C<sub>1</sub>). En otros ejemplos, un alquienilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquienilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>). En otros ejemplos, un alquienilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquienilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). En otros ejemplos, un alquienilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquienilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquienilo está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbocicliclalquilo (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), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclalquilo (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 lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. En determinados ejemplos, un alquinileno comprende de dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de dos a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende dos átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>).

"Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. En determinados ejemplos, un alquinileno comprende de dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de dos a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende dos átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>).

C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). En otros ejemplos, un alquinileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquinileno está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclolalquilo (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), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclolalquilo (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).

5 "Ariilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, contiene únicamente hidrógeno y carbono, de cinco a dieciocho átomos de carbono, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones  $\pi$  deslocalizado (4n+2) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillo del que se obtienen a partir de los grupos arilo incluye, pero no se limitan a, grupos, tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclolalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclolalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)OR<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en la que cada R<sup>a</sup> 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), heterociclico (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<sup>b</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alquíleno o alquenileno lineal o ramificada, y R<sup>c</sup> es una cadena de alquíleno o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

10 "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>c</sup>-arilo en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquíleno como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etíleno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

15 "Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>d</sup>-arilo en donde R<sup>d</sup> es una cadena de alquenileno como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquenileno.

20 "Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>e</sup>-arilo, en donde R<sup>e</sup> es una cadena de alquinileno como se ha definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.

25 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R<sup>c</sup>-arilo en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquíleno como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etíleno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

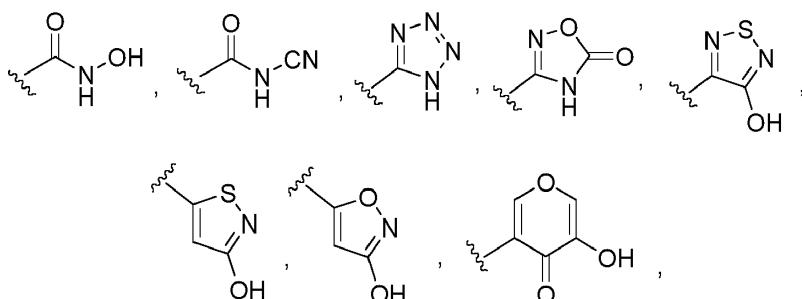
30 "Carbociclico" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático estable, monocíclico o policíclico, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillo condensados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En determinados ejemplos, un carbociclico comprende de tres a diez átomos de carbono. En otros ejemplos, un carbociclico comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclico está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclico puede ser saturado, (es decir, que contienen enlaces C-C simples solamente) o insaturados (es decir, que contienen uno o más enlaces dobles o triples). Un radical carbociclico completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclico insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de

cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales de carbociclico policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclico" pretende incluir radicales carbociclico que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)OR<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en donde cada R<sup>a</sup> 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), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterocyclalquilo (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<sup>b</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alquieno o alquenileno lineal o ramificada, y R<sup>c</sup> es una cadena de alquieno o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa. "Carbociclalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>c</sup>-carbociclico en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquieno como se ha definido anteriormente. La cadena de alquieno y el radical carbociclico están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Carbocicliclcoxí" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R<sup>c</sup>-carbociclico en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquieno como se ha definido anteriormente. La cadena de alquieno y el radical carbociclico están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Carbociclalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>c</sup>-carbociclico, en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquinileno como se ha definido anteriormente. La parte carbociclico del radical carbociclalquinilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente por un grupo carbociclico. En algunos ejemplos, el grupo carbociclico es un grupo cicloalquilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical carbociclalquinilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquinileno.

Como se usa en el presente documento, "bioisósteros de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o resto que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a las de un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisósteros de ácido carboxílico incluyen, pero sin limitación:



y similares.

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

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

"Heterociclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclico es un monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterociclico pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si está presente, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclico está parcial o totalmente saturado. El heterociclico puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos.

Los ejemplos de tales radicales heterociclico incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo,

tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterociclico" pretende incluir radicales heterociclico como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclicalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)OR<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en donde cada R<sup>a</sup> 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), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicalquilo (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<sup>b</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alquieno o alquenileno lineal o ramificada, y R<sup>c</sup> es una cadena de alquieno o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"N-heterociclico" o "heterociclico N-enlazado" se refiere a un radical heterociclico como se ha definido anteriormente que contiene al menos un átomo de nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclico al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclico. Un radical N-heterociclico está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclico. Los ejemplos de tales radicales N-heterociclico incluyen, pero no se limitan a, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo y 1-pirrolidinilo.

"C-heterociclico" o "heterociclico C-enlazado" se refiere a un radical heterociclico como se ha definido anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y en el que el punto de unión del radical heterociclico al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclico. Un radical C-heterociclico está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclico. Los ejemplos de tales radicales C-heterociclico incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo y similares.

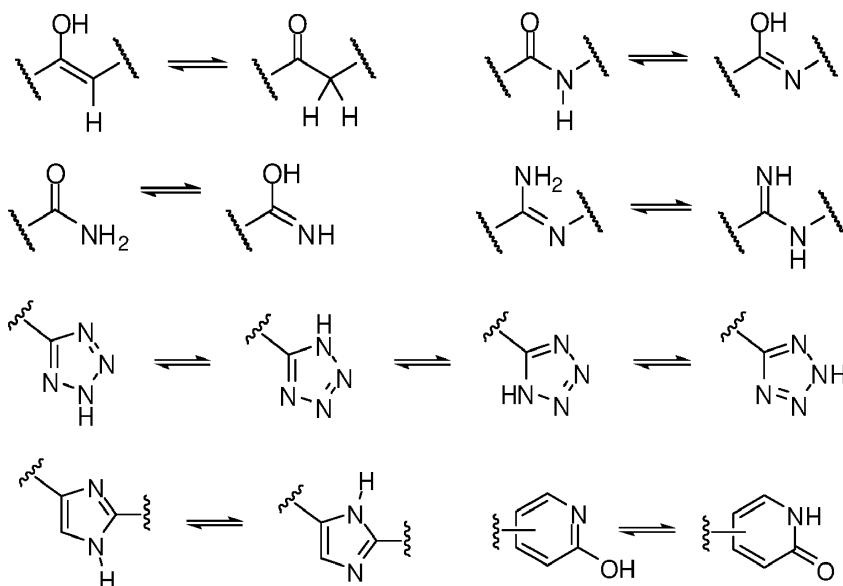
"Heterociclicalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclico en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquieno como se ha definido anteriormente. Si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquieno del radical heterociclicalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquieno. La parte de heterociclico del radical heterociclicalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclico.

"Heterociclicalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R<sup>c</sup>-heterociclico en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquieno como se ha definido anteriormente. Si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquieno del radical heterociclicalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquieno. La parte de heterociclico del radical heterociclicalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclico.

"Heteroarilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones  $\pi$  deslocalizado ( $4n+2$ ) de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos condensados o puenteados. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si está presente, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos.

Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]-cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]-ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, 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-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]-piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclicalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en donde cada R<sup>a</sup> 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), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicalquilo (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<sup>b</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alquíleno o alquenileno lineal o ramificada, y R<sup>c</sup> es una cadena de alquíleno o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa. "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo. "C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo. "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>c</sup>-heteroarilo, en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquíleno como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquíleno del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo. "Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-R<sup>c</sup>-heteroarilo, en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquíleno como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquíleno del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Salvo que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en el presente documento estén contempladas en esta divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces de alqueno y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta descripción incluya isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans). De forma análoga, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también pretenden quedar incluidas. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de un doble enlace de alqueno. La expresión "isómero posicional" se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como orto-, meta- y para-isómeros alrededor de un anillo de benceno. Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento pueden, en determinadas realizaciones, existir como tautómeros. En circunstancias en las que es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



5

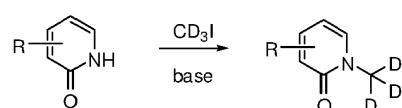
- "Opcional" u "opcionalmente" significa que un suceso o circunstancia descrito a continuación puede suceder o no y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" y "arilo, opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución. "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en el presente documento abarque todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Son sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.
- "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanedioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Por tanto, las sales a modo de ejemplo incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos. Véase, por ejemplo, Berge *et al.*, Pharmaceutical Salts, 66 J. Pharm. Sci. 1 (1997). Pueden prepararse sales de adición de ácidos de compuestos básicos poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con procedimientos y técnicas con las que está familiarizado un técnico experto.
- "Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-diethylaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, etilenodianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge *et al.*, 1997.
- Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o a un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico"

se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

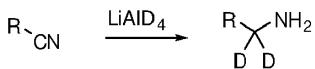
"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvólisis a un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo (o tener una actividad parcial o diferente) cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en el compuesto activo deseado, por ejemplo, por hidrólisis. Un compuesto de profármaco puede ofrecer ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo enlazado covalentemente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escinden, tanto por manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxi, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, derivados de formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos, y similares. Véase, por ejemplo, Bundgard, DESIGN OF PRODRUGS, en 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam, 1985); Higuchi *et al.*, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 14 de la serie del Simposio A.C.S. en BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN (Roche, Ed.; Am. Pharm. Assoc. & Pergamon Press, 1987).

Los compuestos de la presente divulgación pueden contener opcionalmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados con isótopos, tal como, por ejemplo, deuterio (<sup>2</sup>H), tritio (<sup>3</sup>H), yodo 125 (<sup>125</sup>I) o carbono 14 (<sup>14</sup>C). La sustitución isotópica con <sup>2</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>C, <sup>12</sup>N, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>16</sup>N, <sup>16</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>14</sup>F, <sup>15</sup>F, <sup>16</sup>F, <sup>17</sup>F, <sup>18</sup>F, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl, <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br, <sup>125</sup>I están todas contempladas. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C están dentro del alcance de la presente divulgación. En determinadas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen algunos o todos los átomos de <sup>1</sup>H reemplazados por átomos de <sup>2</sup>H. Los métodos de síntesis para compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que contienen deuterio son conocidos en la técnica e incluyen, únicamente a modo de ejemplo no limitativo, los siguientes métodos de síntesis.

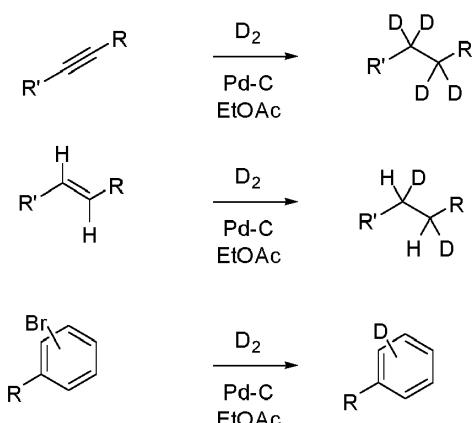
Los materiales de partida deuterados están fácilmente disponibles y se someten a los métodos de síntesis descritos en el presente documento para proporcionar la síntesis de compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que contienen deuterio. Grandes cantidades de reactivos y componentes básicos que contienen deuterio están disponibles comercialmente a través de proveedores de productos químicos, tales como los reactivos de transferencia de deuterio de Aldrich Chemical Co., adecuados para su uso en reacciones de sustitución nucleofílica, tales como yodometano-d<sub>3</sub> (CD<sub>3</sub>I), están fácilmente disponibles y pueden emplearse para transferir un átomo de carbono sustituido con deuterio en condiciones de reacción de sustitución nucleofílica al sustrato de reacción. El uso de CD<sub>3</sub>I se ilustra, solo a modo de ejemplo, en los siguientes esquemas de reacción:



Se emplean reactivos de transferencia de deuterio, tales como deuteruro de litio y aluminio (LiAlD<sub>4</sub>), para transferir deuterio en condiciones reductoras al sustrato de reacción. El uso de LiAlD<sub>4</sub> se ilustra, solo a modo de ejemplo, en los siguientes esquemas de reacción:



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

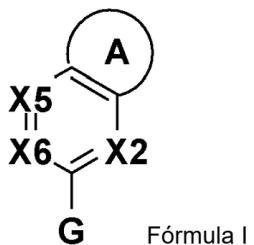


- 10 En una realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen un átomo de deuterio. En otra  
realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen dos átomos de deuterio. En otra  
realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen tres átomos de deuterio. En otra  
realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen cuatro átomos de deuterio. En otra  
realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen cinco átomos de deuterio. En otra  
realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen seis átomos de deuterio. En otra  
realización, los compuestos desvelados en el presente documento contienen más de seis átomos de deuterio.  
15 En otra realización, el compuesto desvelado en el presente documento está totalmente sustituido con átomos de deuterio y  
no contiene átomos de hidrógeno  $^1\text{H}$  no intercambiables. En una realización, el nivel de incorporación de deuterio se  
determina mediante métodos de síntesis en los que se usa un bloque de construcción sintético deuterado como  
material de partida.

- 20 20 Compuestos derivados heterocílicos sustituidos

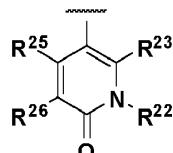
- En el presente documento se describen compuestos derivados heterocílicos sustituidos que son inhibidores de bromodomínio. Estos compuestos, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el  
25 tratamiento del cáncer y enfermedades neoplásicas. Los compuestos descritos en este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

- 30 Se desvela un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula I que tiene la  
estructura:



en donde

- 5 el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N;  
 X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
 X5 es N o C-R<sup>15</sup>, en la que R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi;
- 10 X6 es N o C-R<sup>16</sup>, en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X se selecciona entre alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterociclicialquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y G se describe por:



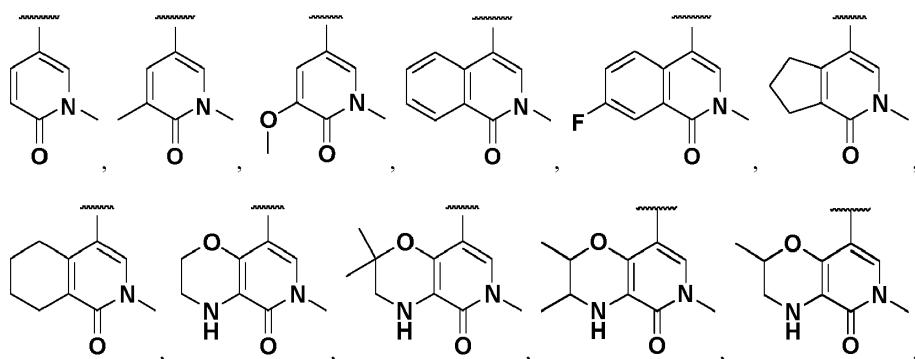
15

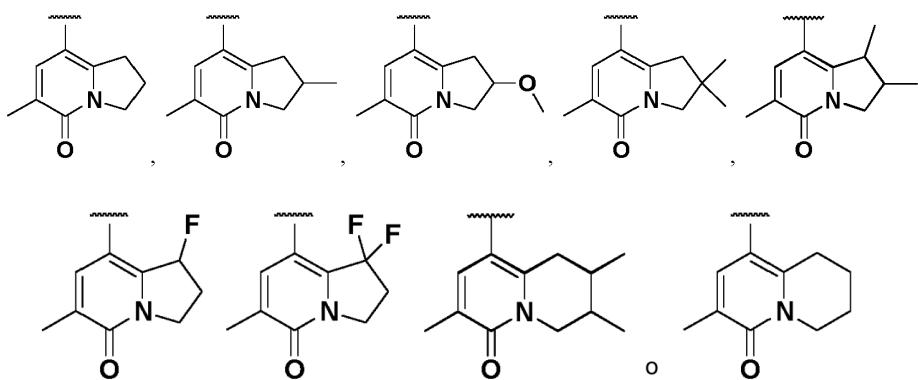
en donde,

- 20 R<sup>22</sup> es alquilo;  
 R<sup>23</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es alquilo, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido;  
 R<sup>25</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo;  
 R<sup>26</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; u opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es hidrógeno, R<sup>25</sup> no es hidrógeno y R<sup>26</sup> no es hidrógeno o halógeno, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido;
- 25 siempre que el compuesto de Fórmula I no es 4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona, 2-metil-4-(2-oxoindolin-6-il)isoquinolin-1(2H)-ona, 4-metil-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, ni 4-(1'-ciclobutil-4H-espiro [benzo [d] [1,3]dioxino-2,4'-piperidina] -6-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona.
- 30

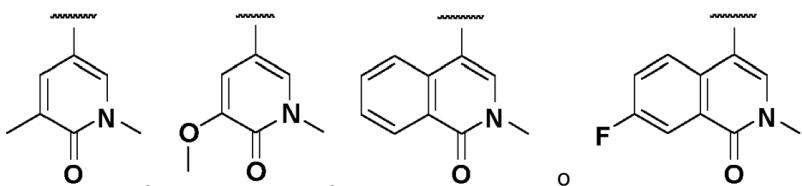
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

35

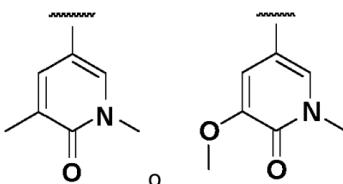




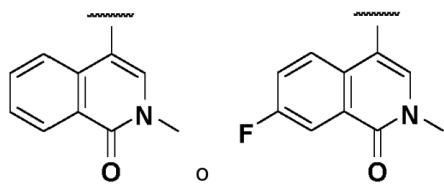
- 5 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



- 10 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



- 15 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



- 20 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de N. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de N.
- 25 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de N.

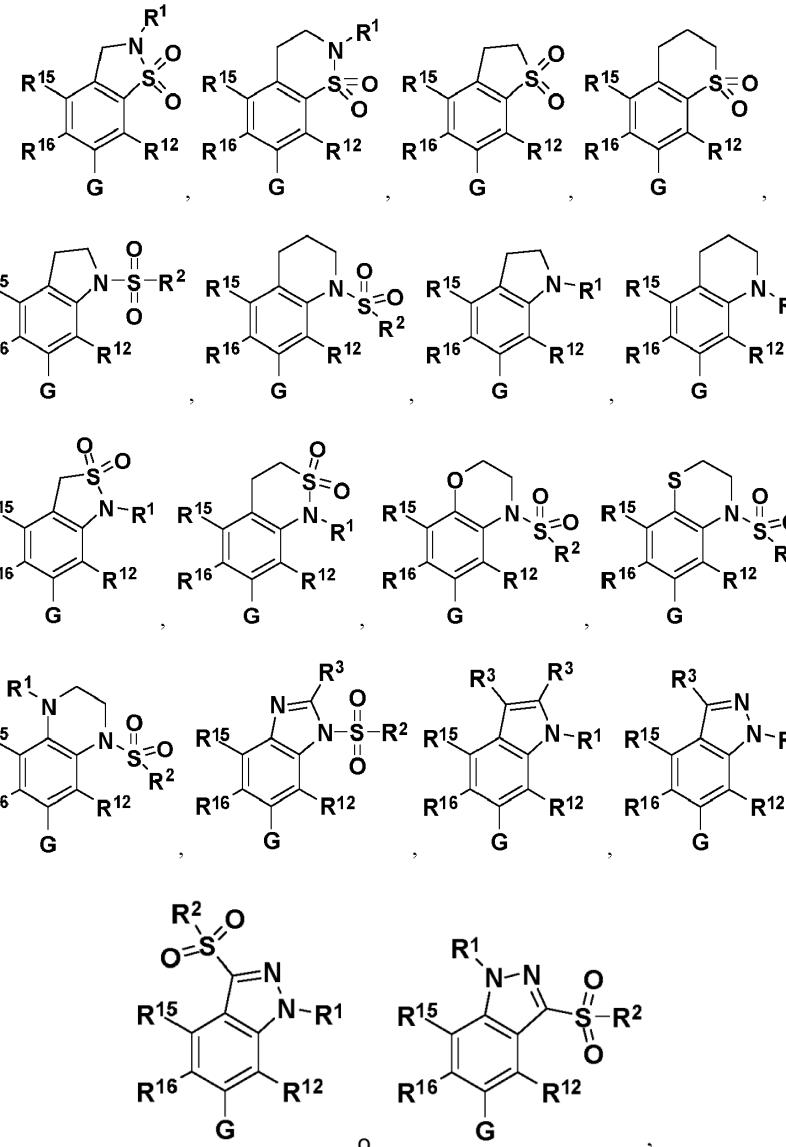
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S.

- 30 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X5 es C-R<sup>15</sup> y R<sup>15</sup> es como se ha descrito anteriormente. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X6 es C-R<sup>16</sup> y R<sup>16</sup> es como se ha descrito anteriormente. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X2 es C-R<sup>12</sup> y R<sup>12</sup> es como se ha descrito anteriormente. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X5 es N. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o
- 35

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X6 es N. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X2 es N. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X2 es C-R<sup>12</sup>, X5 es C-R<sup>15</sup>, y X6 es C-R<sup>16</sup>, en donde R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se han descrito anteriormente.

5

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:



en donde

20

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclidialquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R<sup>2</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclidialquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

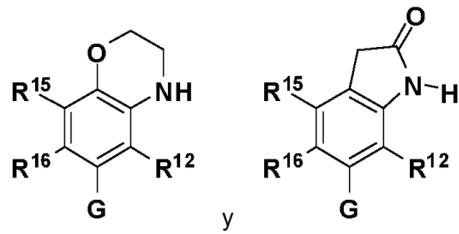
25

cada R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclidialquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se han descrito anteriormente.

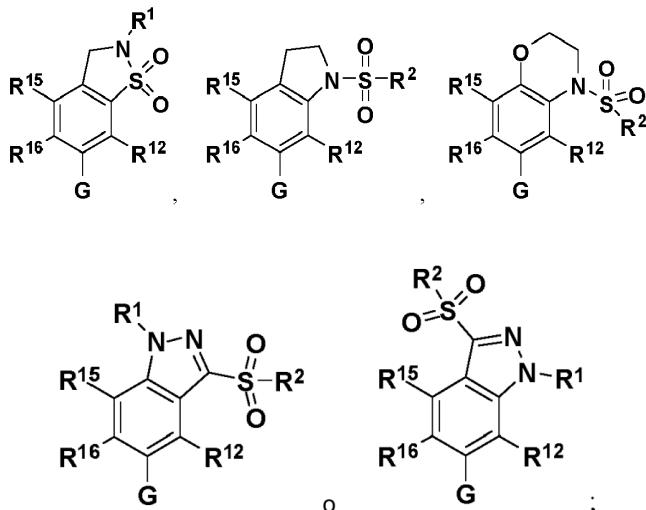
30

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A, opcionalmente, excluye:



Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:

5

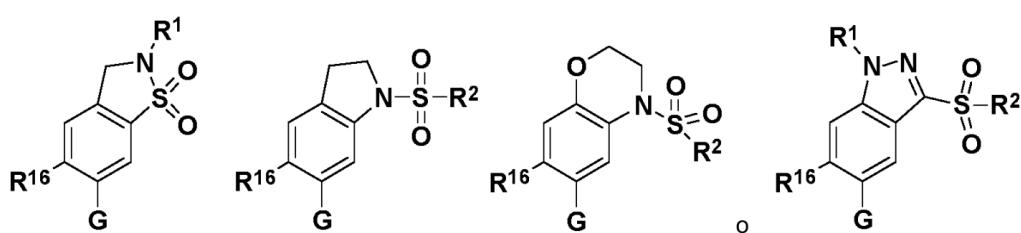


10 y

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se han descrito anteriormente.

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:

15



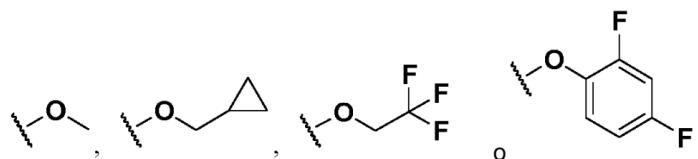
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>16</sup> son como se han descrito anteriormente.

20 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>16</sup> es hidrógeno o -W-X, en donde W es un -O-, -S- o -NH- y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinito, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R<sup>2</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R<sup>2</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

25

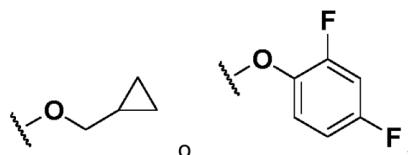
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>16</sup> es -W-X, en donde W es -O- y X es alquilarilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; y R<sup>2</sup> es alquilo.

30 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>16</sup> es:



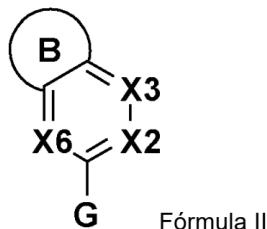
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>16</sup> es:

5



Al menos un ejemplo proporciona un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula II representada por

10



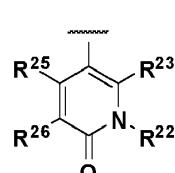
en donde

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

X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

20 X3 es N o C-R<sup>13</sup>, en la que R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup> y en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; X6 es N o C-R<sup>16</sup>, en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

G es:



30

en donde

R<sup>22</sup> es alquilo;

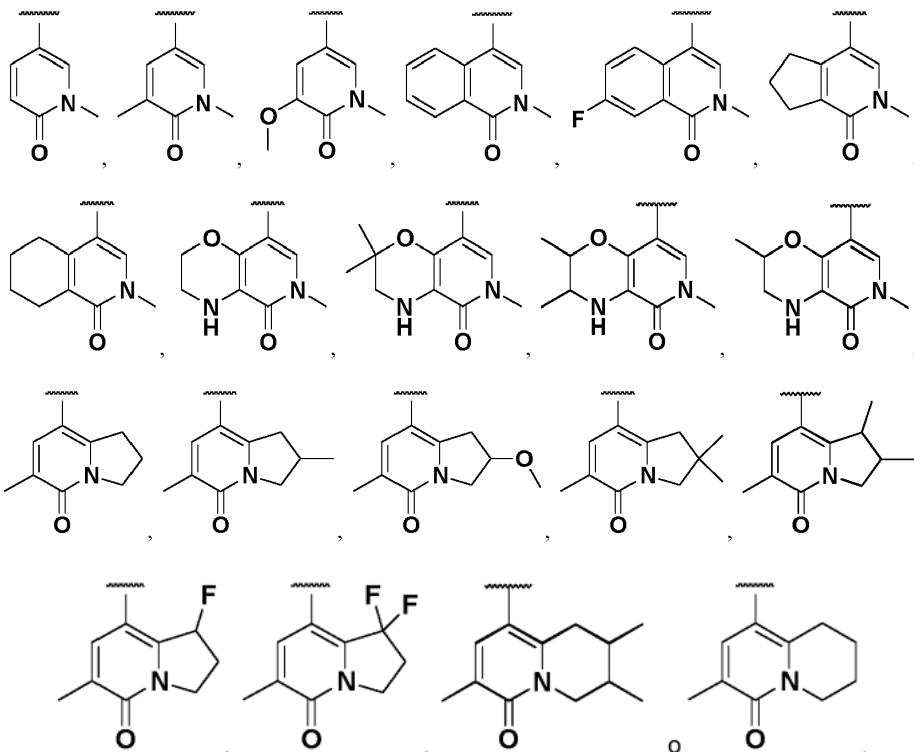
35 R<sup>23</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo; u opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es alquilo, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido;

R<sup>25</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo; y

R<sup>26</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo, u, opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es hidrógeno, R<sup>25</sup> no es hidrógeno (es decir, R<sup>25</sup> es halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo), y R<sup>26</sup> no es hidrógeno o halógeno (es decir, R<sup>26</sup> es alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo), después R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido.

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G

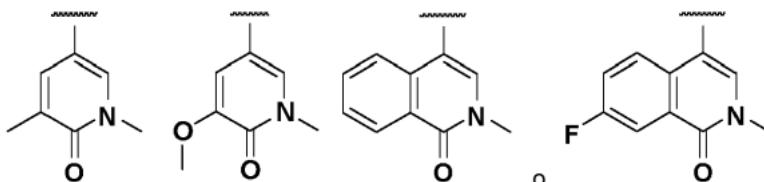
es:



5

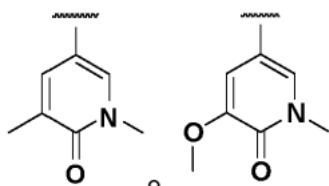
10

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



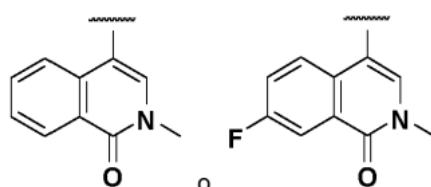
15

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



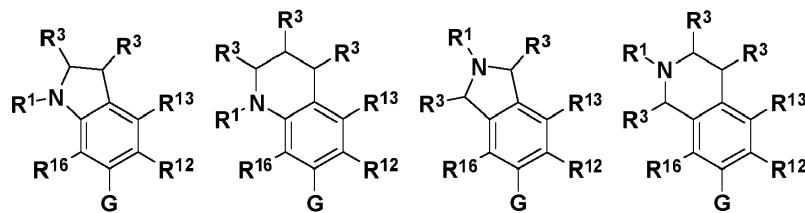
20

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

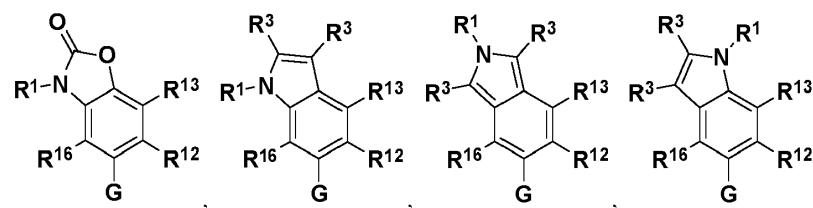
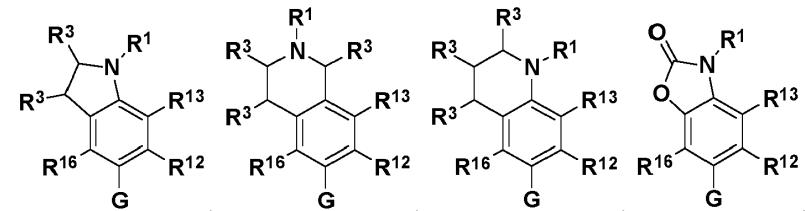


25

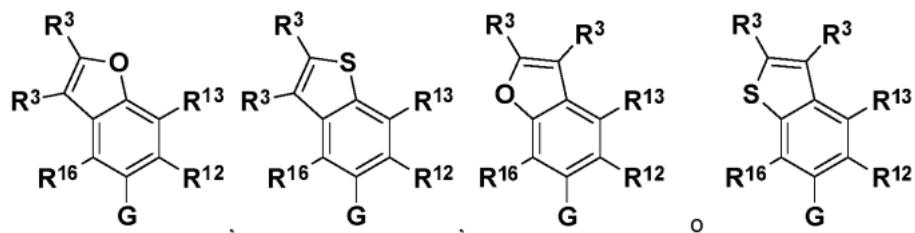
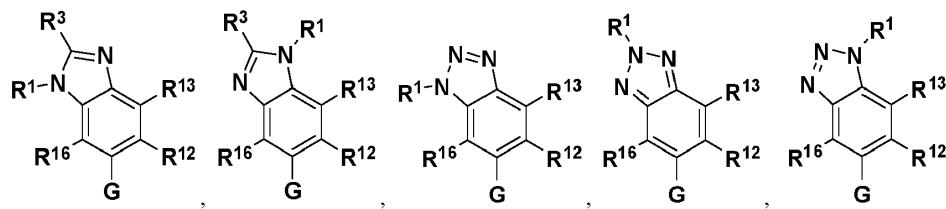
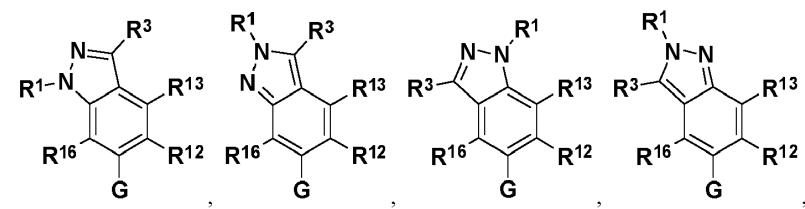
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es:



5



10

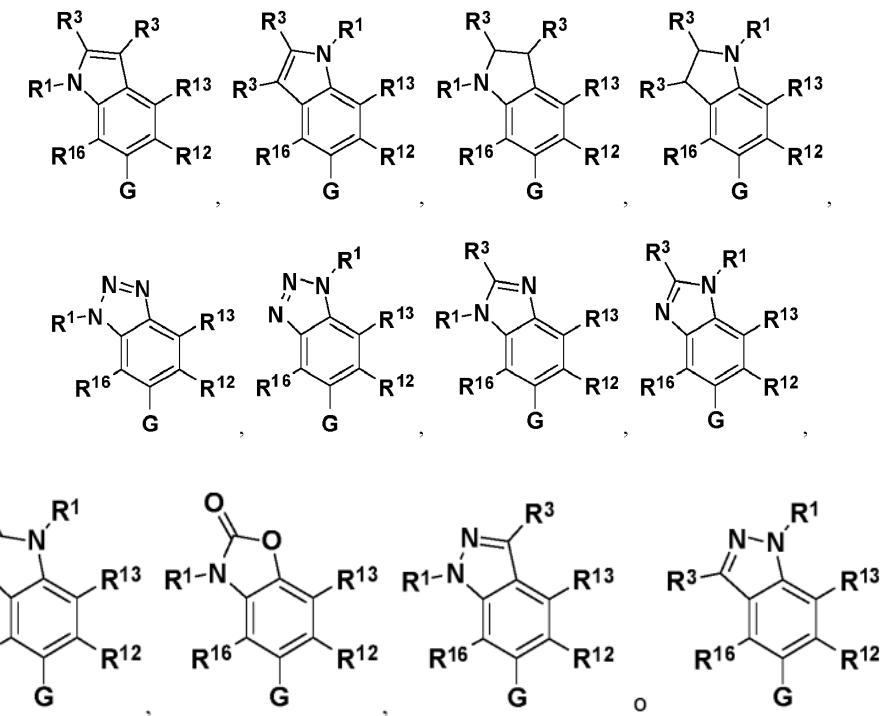


15

en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclolalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclolalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y en donde R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> son como se han descrito anteriormente.

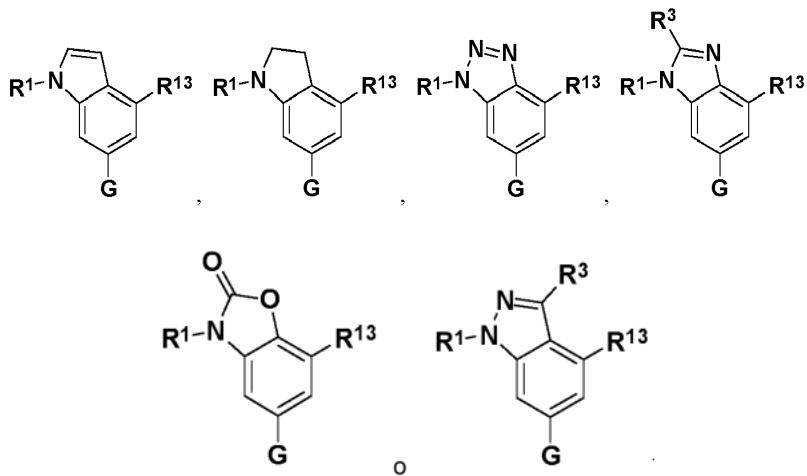
20

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es:



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> son como se han descrito anteriormente.

10 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B se ilustra por una fórmula:



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>13</sup> son como se han descrito anteriormente.

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N.

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de N. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de N.

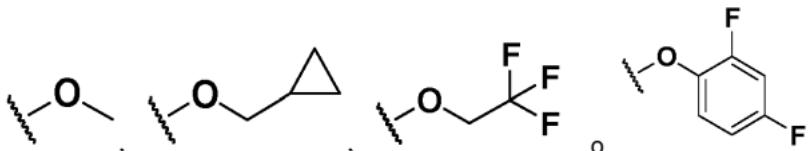
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S.

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S.

- 5 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>2</sub> es N. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>3</sub> es N. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>6</sub> es N. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>2</sub> es C-R<sup>12</sup> y R<sup>12</sup> es como se ha descrito anteriormente. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>3</sub> es C-R<sup>13</sup> y R<sup>13</sup> es como se ha descrito anteriormente. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>6</sub> es C-R<sup>16</sup> y R<sup>16</sup> es como se ha descrito anteriormente. Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>2</sub> es C-R<sup>12</sup>, X<sub>3</sub> es C-R<sup>13</sup>, y X<sub>6</sub> es C-R<sup>16</sup>, en donde R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> son como se han descrito anteriormente.
- 10 15 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>- y Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 20 25 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>13</sup> es -Y-Z en que Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>-, Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo y R<sup>b</sup> es alquilo; en donde R<sup>1</sup> es alquilo, cicloalquilalquilo o aralquilo; y en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi.
- 30 35 Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>16</sup> es -W-X, en donde W es -O- y X es alquilo arilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; y en donde R<sup>2</sup> es alquilo.

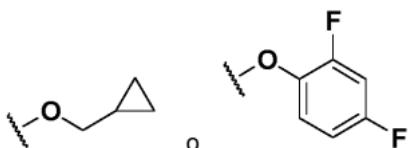
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>16</sup> es:

35



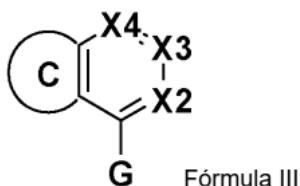
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>16</sup> es:

40



La invención proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula III representada por:

45



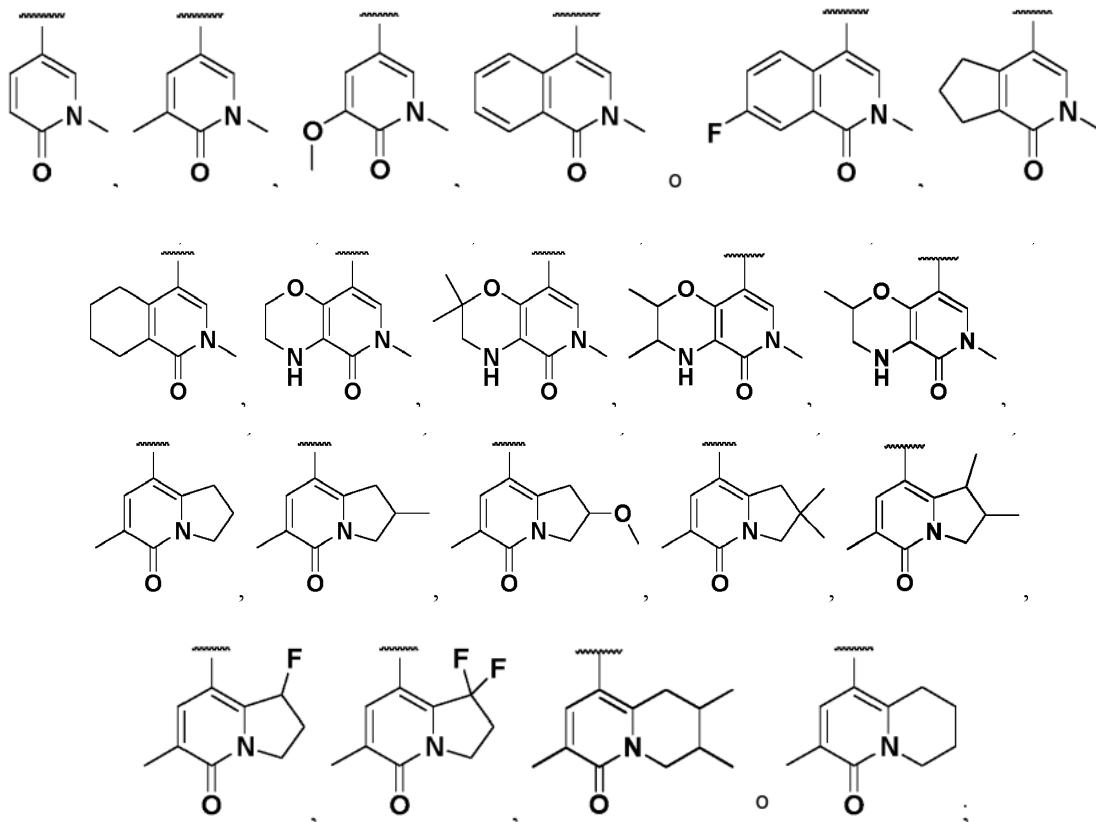
en donde

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

X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en donde R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

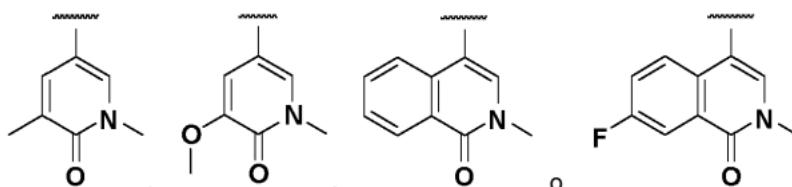
5 X3 es N o C-R<sup>13</sup>, en donde R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y se selecciona entre un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y Z se selecciona entre -SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>, y en donde cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

10 X4 es N o C-R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi; y G es:

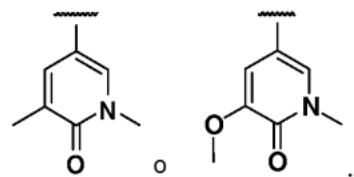


15 siempre que el compuesto de Fórmula III no sea 4-(2-etil-5-(metil-sulfonil) benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona, ni 4-(2-ciclopropil-5-(metil-sulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde 25 G es:

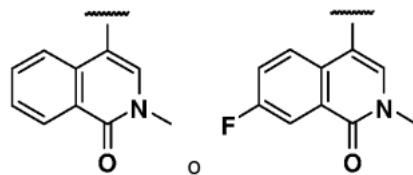


30 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:



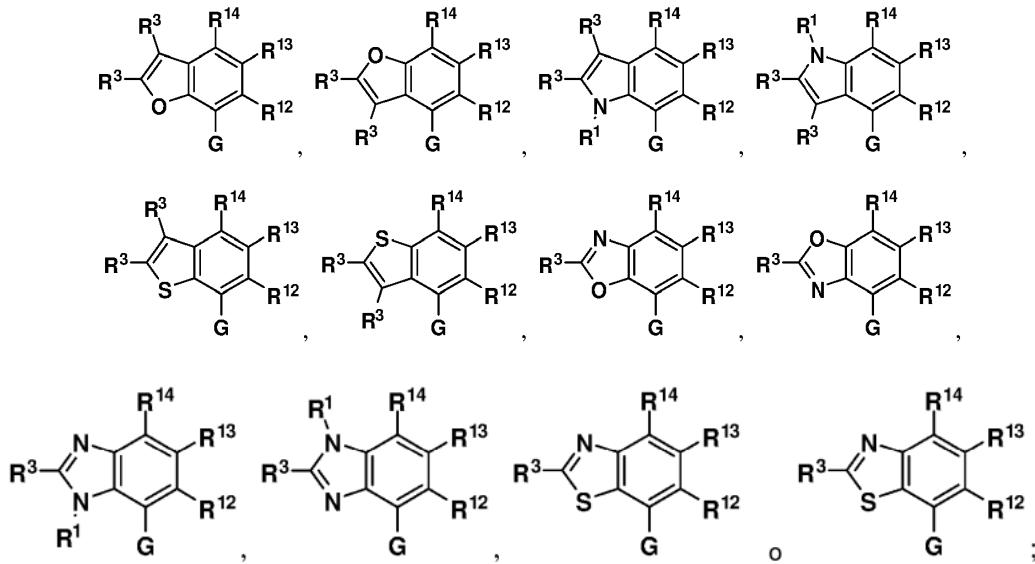
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

5



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

10

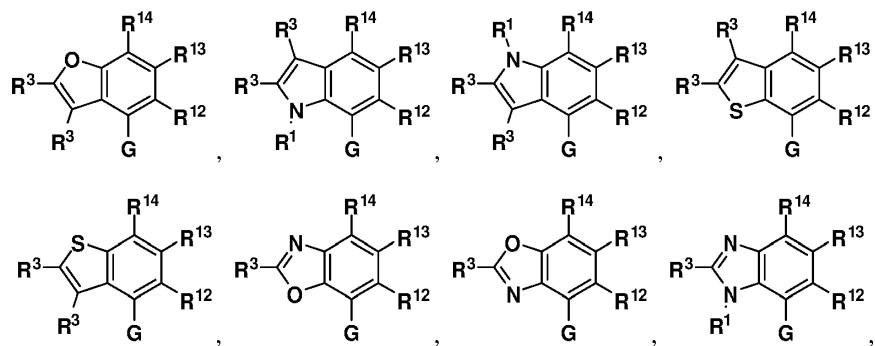


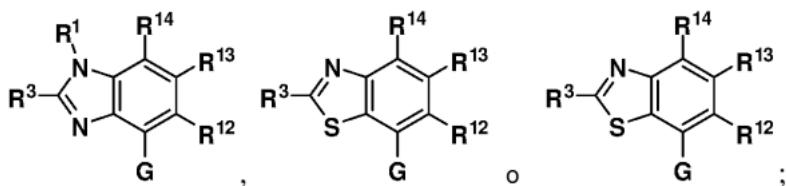
15

en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfínilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se han descrito anteriormente.

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

25

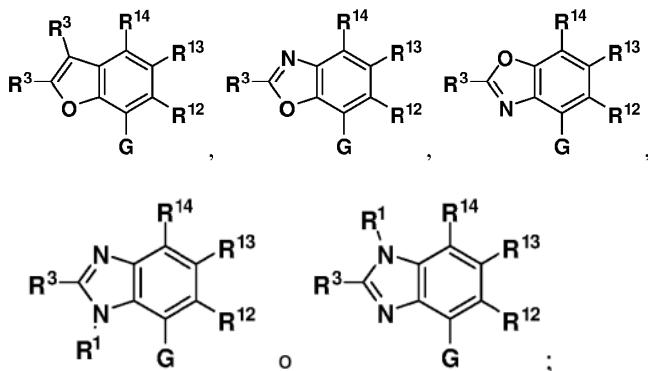




en donde  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y  $R^3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfínico, alcoxi, alcossalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y en donde  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son como se han descrito anteriormente.

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

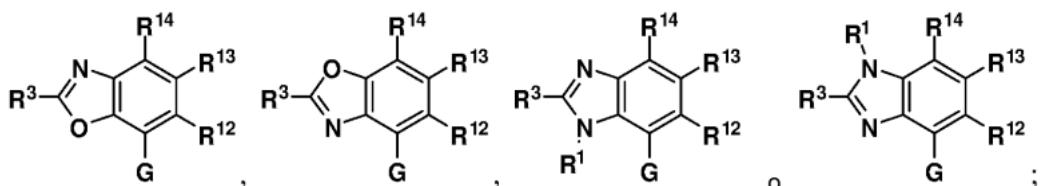
10



15 en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son como se han descrito anteriormente.

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

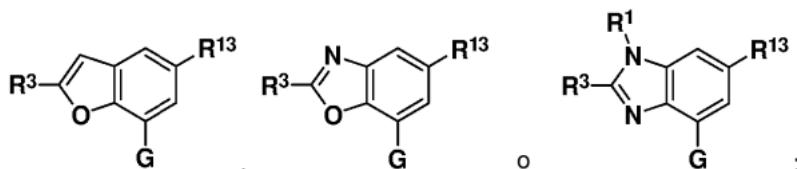
20



en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son como se han descrito anteriormente.

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

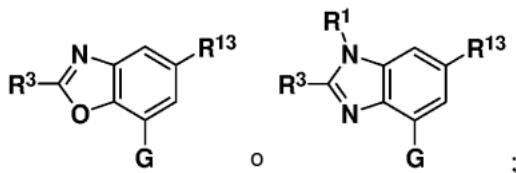
25



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

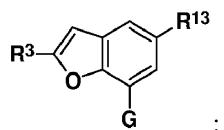
30

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



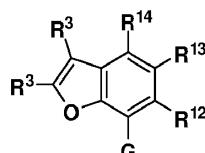
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>13</sup> son como se han descrito anteriormente.

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



- 10 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>13</sup> son como se han descrito anteriormente.

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



15

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>- y Z se selecciona entre -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, y en la que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y en donde cada sustituyente restante es de otro modo como se ha descrito anteriormente.

30

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>13</sup> es -Y-Z en donde Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>- y Z se selecciona entre -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, en la que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo, R<sup>b</sup> es alquilo, R<sup>1</sup> es alquilo y R<sup>3</sup> es alquilo, cicloalquilo o arilo.

35

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

40

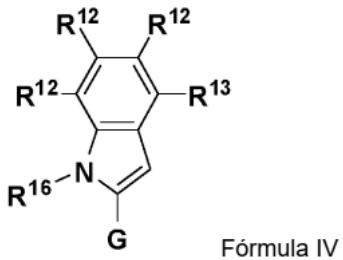
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>2</sub> es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>3</sub> es N. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>4</sub> es N.

50

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>2</sub> es C-R<sup>12</sup>, en donde R<sup>12</sup> es como se ha descrito anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>3</sub> es C-R<sup>13</sup>, en donde R<sup>13</sup> es como se ha descrito anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>4</sub> es C-R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es como se ha descrito anteriormente. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>2</sub> es C-R<sup>12</sup>, X<sub>3</sub> es C-R<sup>13</sup>, y X<sub>4</sub> es C-R<sup>14</sup>, en donde R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se han descrito anteriormente.

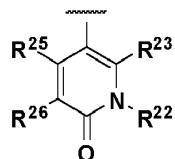
Un ejemplo proporciona un compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula

IV representada por:



5 en donde

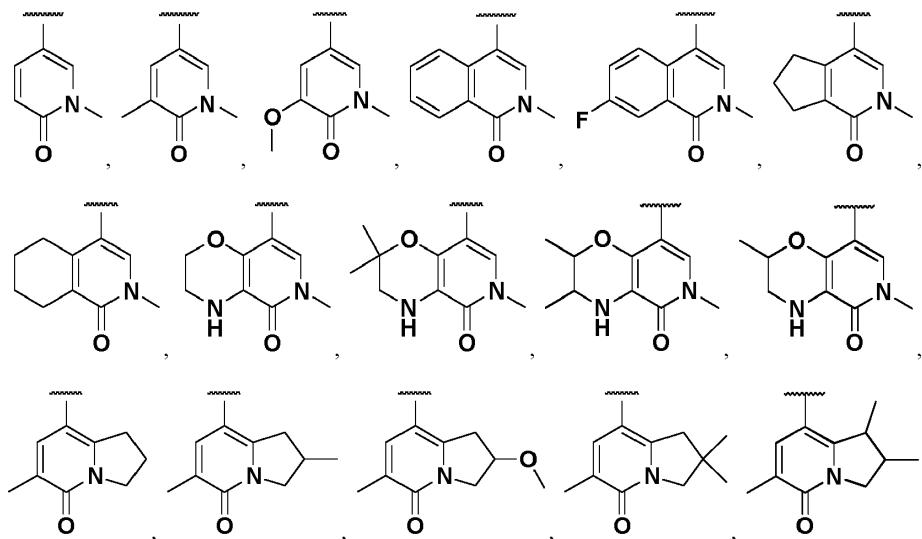
cada R<sup>12</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi; R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y se selecciona entre un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y Z se selecciona entre -SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>, en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclolilquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclolilquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; R<sup>16</sup> es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterociclolilquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y G es:

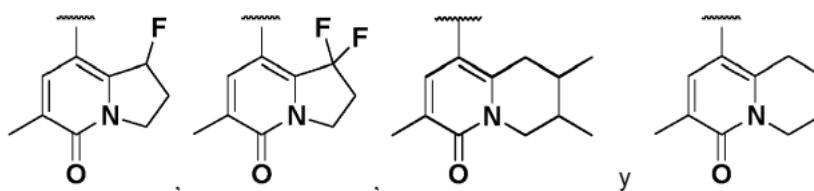


en donde,

20                    R<sup>22</sup> es alquilo;  
R<sup>23</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo; u,  
opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es alquilo, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido;  
25                    R<sup>25</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o alquenilo;  
R<sup>26</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo o alquenilo; u  
opcionalmente, cuando R<sup>23</sup> es hidrógeno, R<sup>25</sup> no es hidrógeno y R<sup>26</sup> no es ni hidrógeno ni halógeno, después  
R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido.

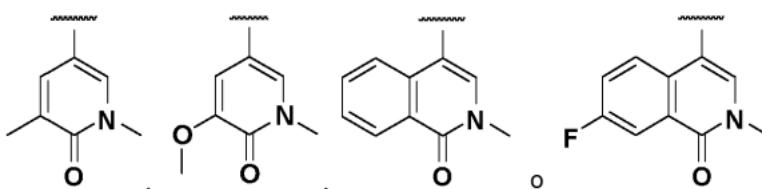
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:





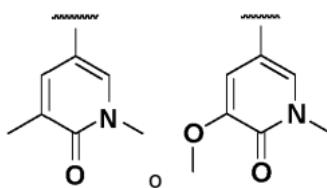
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

5



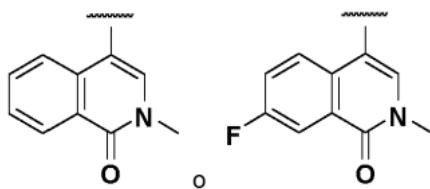
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

10



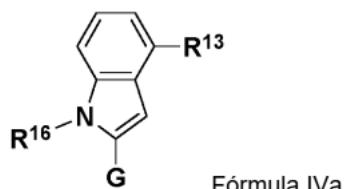
Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

15



Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula IV que es Fórmula IVa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y G son como se han descrito anteriormente:

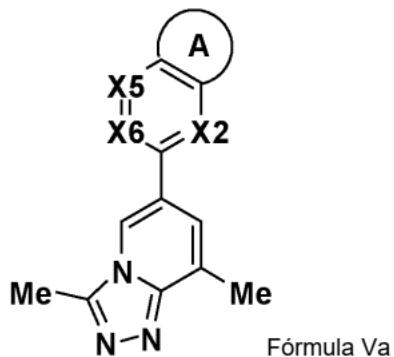
20



Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula IVa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>- y Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, en la que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y R<sup>16</sup> es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Otro ejemplo proporciona el compuesto de Fórmula IVa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>-, Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, en la que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo y R<sup>b</sup> es alquilo; y en donde R<sup>16</sup> se selecciona entre alquilo o cicloalquilalquilo.

Al menos un ejemplo proporciona un compuesto de Fórmula Va o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen la estructura:



5

en donde

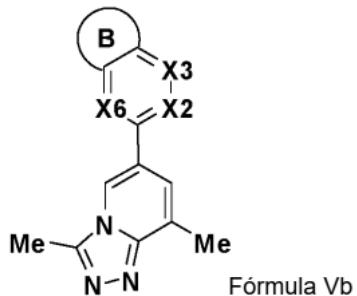
el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N, o un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de S o N;

X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X5 es N o C-R<sup>15</sup>, en la que R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo o alcoxi; y X6 es N o C-R<sup>16</sup>, en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

15

Un ejemplo proporciona un compuesto de Fórmula Vb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula Vb representada por:



20

en donde

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

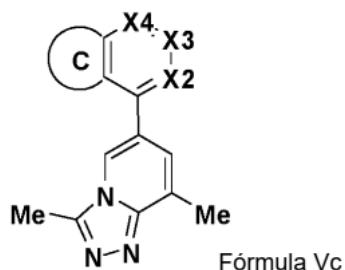
X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X3 es N o C-R<sup>13</sup>, en la que R<sup>13</sup> es -Y-Z, en donde Y se selecciona entre un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y Z se selecciona entre -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>, cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

X6 es N o C-R<sup>16</sup>, en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35

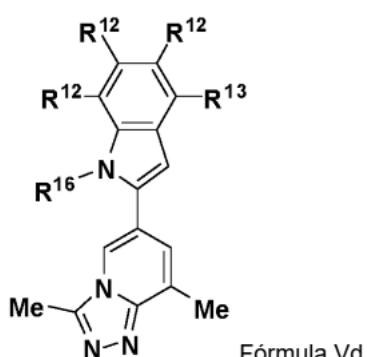
Al menos un ejemplo proporciona un compuesto de Fórmula Vc o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

- 5 el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de O, S o N;  
 X2 es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
 X3 es N o C-R<sup>13</sup>, en la que R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y Z se selecciona entre -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>, en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y  
 X4 es N o C-R<sup>14</sup>, en la que R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi.

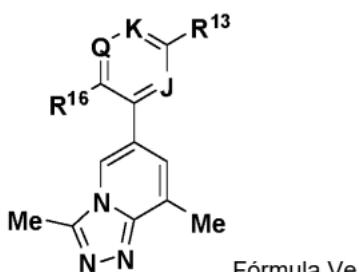
- 15 Al menos un ejemplo proporciona un compuesto de Fórmula Vd o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



- 20 en donde

- cada R<sup>12</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
 R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y Z se selecciona entre -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>, en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y  
 R<sup>16</sup> es alquilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilquinilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

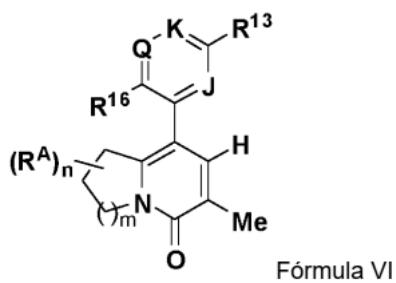
- 30 Al menos un ejemplo proporciona un compuesto de Fórmula Ve o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

- J es N o C-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
 5 R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-, y Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)COR<sup>21</sup>, -COR<sup>21</sup>, -OC(O)N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>21</sup>, en la que cada R<sup>21</sup> es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada R<sup>22</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
- 10 K es N o C-R<sup>14</sup>, en la que R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;  
 Q es N o C-R<sup>15</sup>, en la que R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, cicloalquilalquilo, heterociclico, heteroarilalquilo o alquiniloxi; y  
 R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno, -N(H)COX o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 15

Al menos un ejemplo proporciona un compuesto de Fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Fórmula VI es:



20

en donde

- n es de 0 a 4; m es 0 o 1;  
 25 R<sup>A</sup> es un halógeno, alquilo C1-3 o alcoxi C1-3;  
 J es N o C-R<sup>12</sup>, en donde R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;  
 R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-, y Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>22</sup>)COR<sup>21</sup>, -COR<sup>21</sup>, -OC(O)N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>22</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>21</sup>, en donde cada R<sup>21</sup> es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R<sup>22</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.  
 K es N o C-R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;  
 Q es N o C-R<sup>15</sup>, en donde R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, cicloalquilalquilo, heterociclico, heteroarilalquilo o alquiniloxi; y  
 R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno, -N(H)COX o -W-X, en donde W es un enlace, -O-, -S- o -NH- y X es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 30
- 35
- 40 En algunos ejemplos, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento tiene la estructura y el nombre químico proporcionados en la Tabla 1, en la que "n.º de ej." se refiere a los Ejemplos, a continuación.

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
1		2-metil-4-(2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)isoquinolin-1-ona

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
2		4-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,2-benzotiazol-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona
3		5-(5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
4		4-(5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona
5		5-[5-(ciclopropilmethoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
6		4-[5-(ciclopropilmethoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
7		4-[5-(ciclopropilmethoxy)-2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
8		5-[5-(ciclopropilmethoxy)-2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
9		1,3-dimetil-5-[2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il]piridin-2-ona

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
10		2-metil-4-[2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il]isoquinolin-1-ona
11		5-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimethylpiridin-2-ona
12		5-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1-methylpiridin-2-ona
13		4-[5-(ciclopropilmethoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
14		4-[5-(ciclopropilmethoxi)-1-ethylsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
15		5-[5-(ciclopropilmethoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-1,3-dimethylpiridin-2-ona
16		5-[5-(ciclopropilmethoxi)-1-ethylsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-1,3-dimethylpiridin-2-ona
17		N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)indol-4-il]metanosulfonamida
18		N-[1-bencil-6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-il)indol-4-il]metanosulfonamida

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
19		N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida
20		N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida
21		5-(2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
22		N-[2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-9-[(4-fluorofenil)metil]-8-metilpurin-6-il]metanosulfonamida
23		5-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona
24		4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona
25		1,3-dimetil-5-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il)piridin-2-ona
26		2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il)isoquinolin-1-ona
27		N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzotriazol-4-il]etanosulfonamida

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
28		N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]benzotriazol-4-yl]ethanesulfonamida
29		4-[6-(cyclopropylmethoxy)-1-methyl-3-methylsulfonylindazol-5-yl]-2-methylisoquinolin-1-one
30		4-[6-(cyclopropylmethoxy)-3-ethylsulfonyl-1-methylindazol-5-yl]-2-methylisoquinolin-1-one
31		N-[1-benyl-6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)benzimidazol-4-yl]methanesulfonamida
32		N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]benzimidazol-4-yl]methanesulfonamida
33		N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]benzimidazol-4-yl]ethanesulfonamida
34		N-[1-benyl-6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-2-methylbenzimidazol-4-yl]methanesulfonamida
35		N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2-methylbenzimidazol-4-yl]methanesulfonamida

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
36		N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-yl)-1-(3-fluorophenyl)methyl]-2-methylbenzimidazol-4-yl]ethanesulfonamida
37		N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)methyl]-2-methylbenzimidazol-4-yl]ethanesulfonamida
38		N-[1-(4-fluorophenyl)methyl]-6-(5-methoxy-1-methyl-6-oxopiridin-3-yl)-2-methylbenzimidazol-4-yl]ethanesulfonamida
39		N-[1-(cyclopropylmethyl)-6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-yl)-2-methylbenzimidazol-4-yl]ethanesulfonamida
40		N-[1-butyl-6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-yl)benzimidazol-4-yl]ethanesulfonamida
41		N-[1-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-yl)benzimidazol-4-yl]ethanesulfonamida
42		N-[1-benzyl-6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-yl)indazol-4-yl]ethanesulfonamida
43		N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)methyl]indazol-4-yl]ethanesulfonamida

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
44		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida
45		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida
46		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida
47		N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida
48		N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida
49		4-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
50		5-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-etilsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
51		N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]propano-2-sulfonamida

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
52		N-[2-ciclopentil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida
53		N-[2-ciclopentil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida
54		N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-metilbenzoimidazol-5-il]etanosulfonamida
55		N-[2-ciclopropil-3-metil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzoimidazol-5-il]etanosulfonamida
56		5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
57		N-[2-ciclopentil-7-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida
58		5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
59		5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
60		N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]methanesulfonamida
61		N-[1-benzyl-6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]methanesulfonamida
62		N-[1-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]methanesulfonamida
63		5-[2-cyclopropyl-5-(methylsulfonylmethyl)-1,3-benzoxazol-7-yl]-3-methoxy-1-methylpyridin-2-one
64		N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-3-fluoro-1-[(4-fluorophenyl)methyl]indazol-4-yl]methanesulfonamida
65		N-[3-fluoro-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-6-(5-methoxy-1-methyl-6-oxopyridin-3-yl)indazol-4-yl]methanesulfonamida
66		N-[1-(cyclopropylmethyl)-6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-3-fluoroindazol-4-yl]methanesulfonamida
67		5-(3-benzyl-2-methyl-7-methylsulfonylbenzimidazol-5-yl)-1,3-dimethylpyridin-2-one

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
68		5-(3-bencil-7-ethylsulfonil-2-methylbenzimidazol-5-il)-3-methoxy-1-methylpyridin-2-one
69		5-[3-(cyclopropylmethyl)-7-ethylsulfonil-2-methylbenzimidazol-5-il]-1,3-dimethylpyridin-2-one
70		5-[3-(cyclopropylmethyl)-7-ethylsulfonil-2-methylbenzimidazol-5-il]-3-methoxy-1-methylpyridin-2-one
71		5-[3-(cyclopropylmethyl)-2-methyl-7-ethylsulfonilbenzimidazol-5-il]-1,3-dimethylpyridin-2-one
72		N-[1-(cyclopropylmethyl)-6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-il)-2-ethoxybenzimidazol-4-il]methanesulfonamide
73		N-[1-(cyclopropylmethyl)-6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-il)-2-methoxybenzimidazol-4-il]methanesulfonamide
74		N-[1-(cyclopropylmethyl)-6-(1,5-dimethyl-6-oxopyridin-3-il)-2-ethylbenzimidazol-4-il]methanesulfonamide
75		5-(1-ethyl-4-methylsulfonilindol-2-il)-1,3-dimethylpyridin-2-one

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
76		5-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
77		5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
78		4-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona
79		N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida
80		N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida
81		N-[9-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-8-metilpurin-6-il]metanosulfonamida
82		N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida
83		N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida

(continuación)

TABLA 1

n.º de ej.	Estructura	Nombre
84		N-[7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida
85		8-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona
86		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida
87		8-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-metilsulfonilfenil]-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona
88		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(2,2,6-trimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida
89		8-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-metilsulfonilfenil]-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona
90		8-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-metilsulfonilfenil]-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona
91		5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

(continuación)

TABLA 1

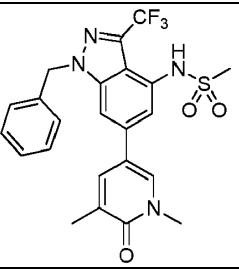
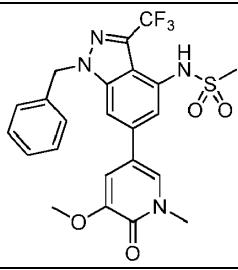
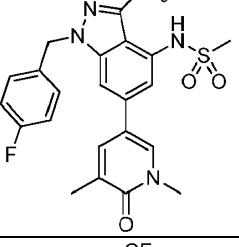
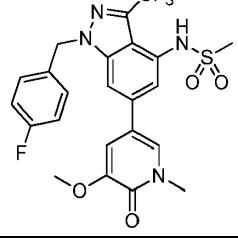
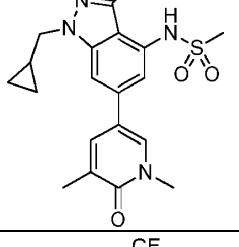
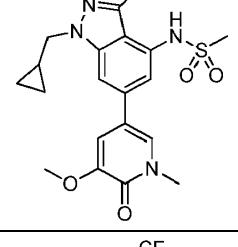
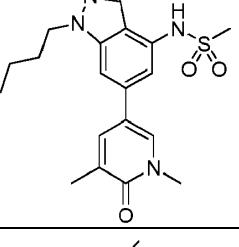
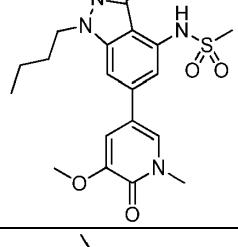
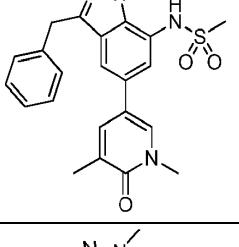
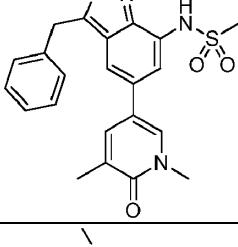
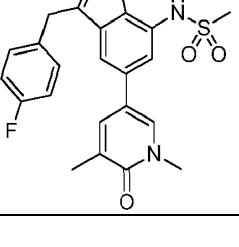
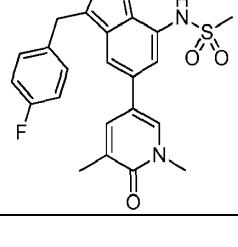
n.º de ej.	Estructura	Nombre
92		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida
93		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida
94		N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida
95		N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida
96		5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
97		5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona
98		5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
99		5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

(continuación)

TABLA 1

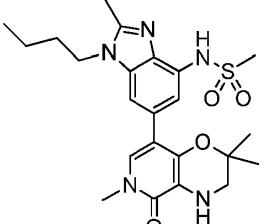
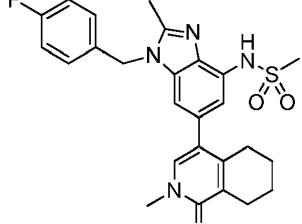
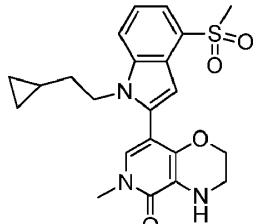
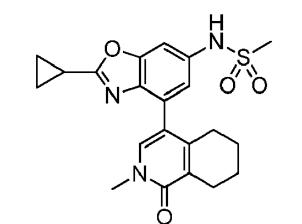
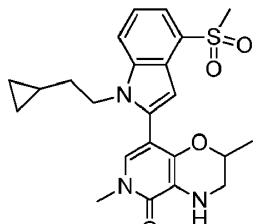
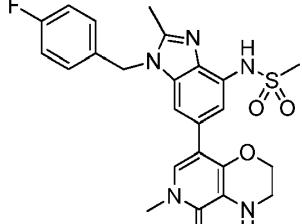
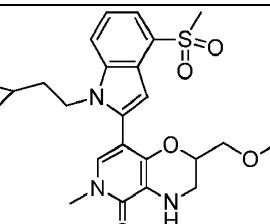
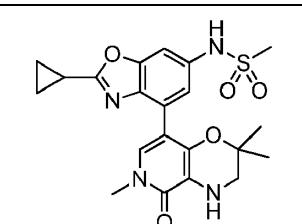
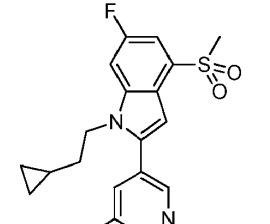
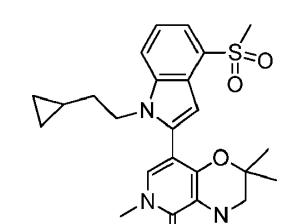
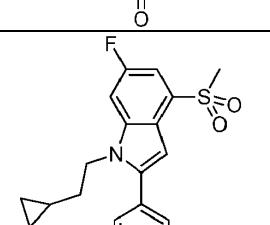
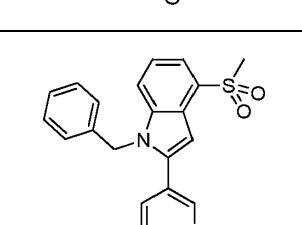
n.º de ej.	Estructura	Nombre
100		5-[2-ciclopropil-5-(etilsulfonilmethyl)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona
101		N-[3-(ciclopropilmetil)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida
102		N-[5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida
103		N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibenzoimidazol-4-il]etanosulfonamida
104		N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]metanosulfonamida
105		N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]etanosulfonamida
106		N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]etanosulfonamida

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

TABLA 2	
	
	
	
	
	
	

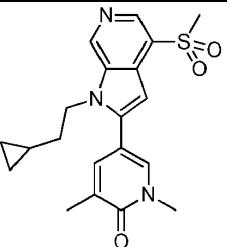
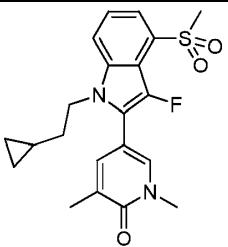
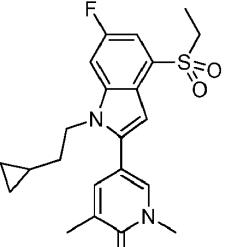
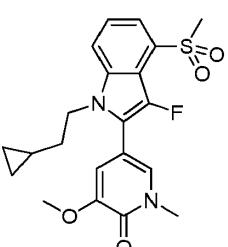
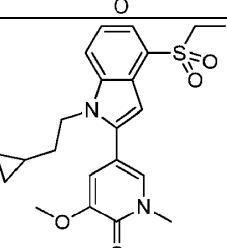
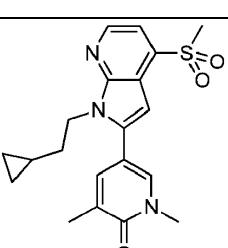
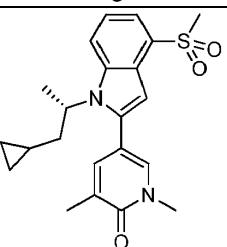
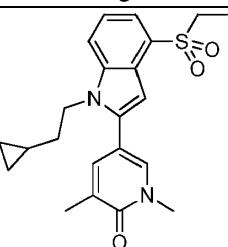
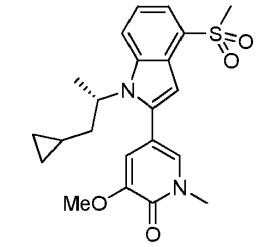
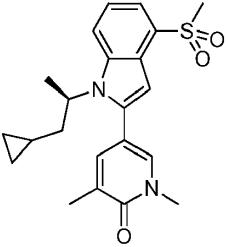
(continuación)

TABLA 2

(continuación)

TABLA 2

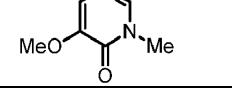
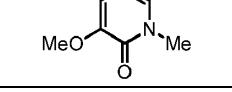
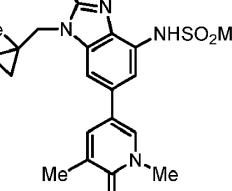
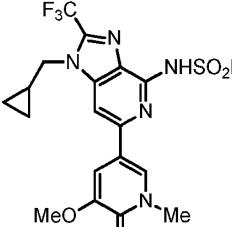
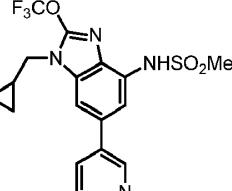
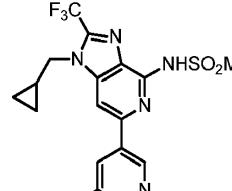
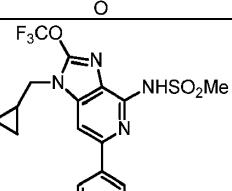
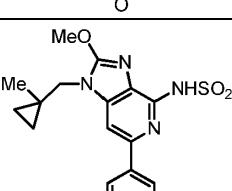
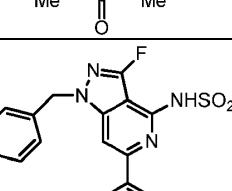
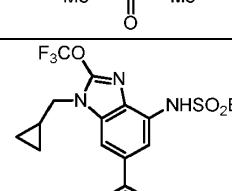
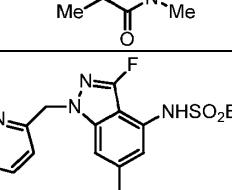
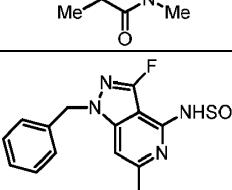
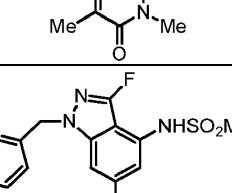
	
	
	
	
	

(continuación)

TABLA 2


(continuación)

TABLA 2

## Preparación de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

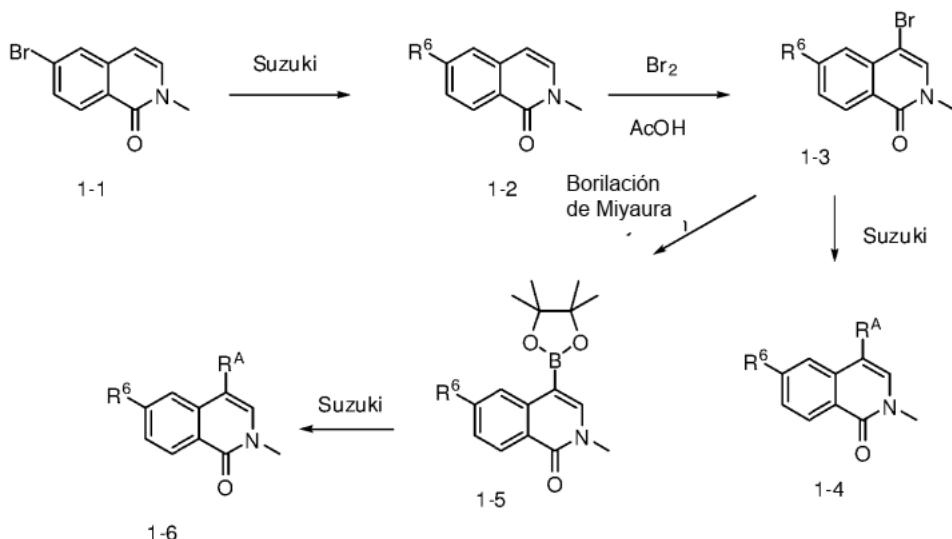
- 5 Los compuestos usados en las reacciones descritas en el presente documento se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, partiendo de productos químicos disponibles comercialmente y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales convencionales que incluyen, por ejemplo, Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), 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, RU), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CT), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).
- 10 Los métodos conocidos por un experto en la técnica se identifican a través de varios libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia y tratados adecuados detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación. Véase, por ejemplo, SYNTHETIC ORGANIC CHEM. (John Wiley & Sons, Inc., NY); Sandler *et al.*, ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS (2<sup>a</sup> ed., Acad. Press, NY, 1983); House, MODERN SYNTHETIC REACTIONS (2<sup>a</sup> ed., W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA, 1972); Gilchrist, HETEROCYCLIC CHEM. (2<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, NY, 1992); March, ADV. ORGANIC CHEM.: REACTIONS, MECH. & STRUCTURE (4<sup>a</sup> ed., Wiley-Intersci., NY, 1992).
- 15 Los libros de referencia y tratados adicionales adecuados detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a artículos que describen tales preparaciones. Véase, por ejemplo, Fuhrhop & Penzlin, ORGANIC SYNTHESIS: CONCEPTS, METHODS, STARTING MATERIALS: SECOND, REVISED & ENLARGED ED. (John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5, 1994); Hoffman, ORGANIC CHEM., AN INTERMEDIATE TEXT (Oxford Univ. Press, ISBN 0-19-509618-5, 1996); Larock,
- 20 25 30 35 COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS: GUIDE TO FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS (2<sup>a</sup> ed., Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4, 1999); Otera (Ed.), MODERN CARBONYL CHEM. (Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1, 2000); Patai, PATAI'S 1992 GUIDE TO THE CHEM. OF FUNCTIONAL GROUPS (Intersci. ISBN: 0-471-93022-9, 1992); Solomons, ORGANIC CHEM. (7<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0, 2000); Stowell, INTERMEDIATE ORGANIC CHEM. (2.<sup>a</sup> ed. Wiley-Intersci., ISBN: 0-471-57456-2, 1993); INDUS. ORGANIC CHEM.: STARTING MATER. & INTERMEDIATES: AN ULLMANN'S ENCYCLO. (John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 1999), en 8 vol.; ORGANIC REACTIONS (John Wiley & Sons, 1942-2000), en más de 55 volúmenes; CHEM. OF FUNCTIONAL GROUPS (John Wiley & Sons), en 73 volúmenes.
- 40 45 Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparadas por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (la American Chemical Society, Washington, DC, puede ser contactado para más detalles). Los productos químicos que son conocidos pero que no están disponibles comercialmente en catálogos pueden ser preparados por casas de síntesis química personalizadas, en donde muchas de las casas de suministro químico estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) brindan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en el presente documento es Stahl & Wermuth, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002).
- 50 55 60 65 Los 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 2006/112666; Brie et. al., 58 Tetrahedron 5761 (2002); WO 2008/77550; WO 2008/77551; WO 2008/77556; WO 2007/12421; WO 2007/12422; US 2007/99911; WO 2008/77550; Havera *et al.*, 42 J. Med. Chem. 3860 (1999); WO 2004/29051; y US 2009/0054434. Se encuentran ejemplos adicionales de síntesis de derivados heterocíclicos sustituidos en las siguientes referencias: WO 2012/171337; WO 2011/044157; WO 2009/097567; WO 2005/030791; EP 203216; Becknell *et al.*, 21 Bioorg. & Med. Chem. Letters 7076 (2011); Svechkarev *et al.*, 770 Bi CHIK Xap КІЕВСЬКОГО національного університету імені В.Н. Каразіна 201 (2007); Coskun *et al.*, 35 Synth. Commc'ns 2435 (2005); Alvarez *et al.*, 15 Sci. Synth. 839 (2005); Kihara *et al.*, 53 Heterocycles 359 (2000); Couture *et al.*, 7 J. Chem. Soc'y 789 (1999); Kihara *et al.*, 48 Heterocycles 2473 (1998); Couture *et al.*, 52 Tetrahedron 4433 (1996); Couture *et al.*, 37 Tetrahedron Letters 3697 (1996); Natsugari *et al.*, 38 J. Med. Chem. 3106 (1995); Moehrle *et al.*, 321 Archiv der Pharm. 759 (1988); Gore *et al.*, 3 J. Chem. Soc'y 481 (1999); Narasimhan *et al.*, 3 J. Chem. Soc'y, Chem. Commc'ns 191 (1987); Henry *et al.*, 40 J. Org. Chem. 1760 (1975); Berti, 90 Gazzetta Chimica Italiana 559 (1960); Berti *et al.*, 49 Annali di Chimica 2110, 1253 (Roma, Italia, 1959); WO 2012/000595; Couture *et al.*, 52 Tetrahedron 4433 (1996); WO 2010/069504; WO 2010/069504; WO 2006/030032; WO 2005/095384; US 2005/0222159; WO 2013/064984; Mishra *et al.*, 2013 Eur. J. Org. Chem. 693 (2013); Vachhani *et al.*, 69 Tetrahedron 359 (2013); Xie *et al.*, 45 Eur. J. Med. Chem. 210 (2010); Mukaiyama *et al.*, 15 Bioorg. & Med. Chem. 868 (2007); JP 2005/089352; Wang *et al.*, 9 Molecules 574 (2004); WO 2000/023487; US 2006/0287341; CN

103183675; Hares *et al.*, 32 Egyptian J. Pharm. Sci. 303 (1991); DE 2356005; DE 2133898; DE 2133998; DE 2011970; Patente de Estados Unidos n.º 3.816.422; Staehle *et al.*, 8 Justus Liebigs Annalen der Chem. 1275 (1973).

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

10 En el esquema 1 se proporciona un método para preparar compuestos de fórmulas I-IV:

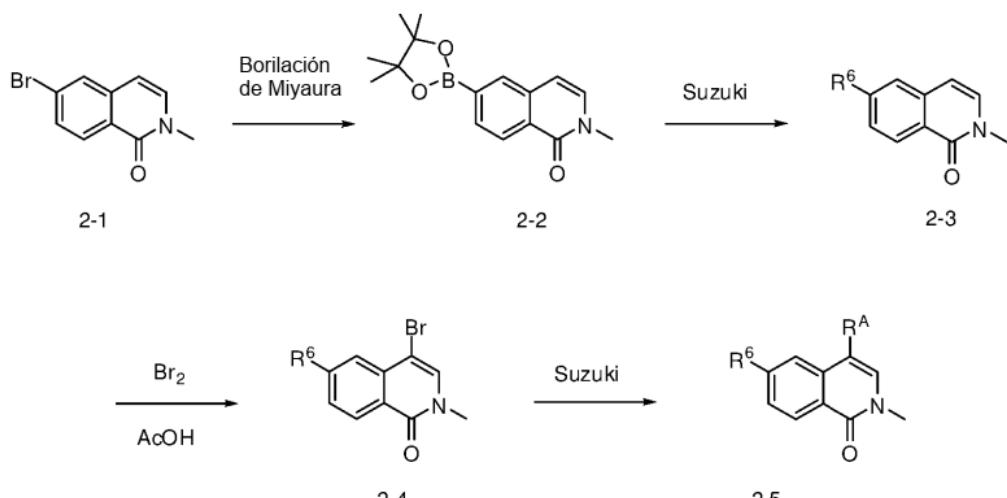
Esquema 1



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

En el esquema 2 se proporciona un método para preparar compuestos de fórmulas I-IV:

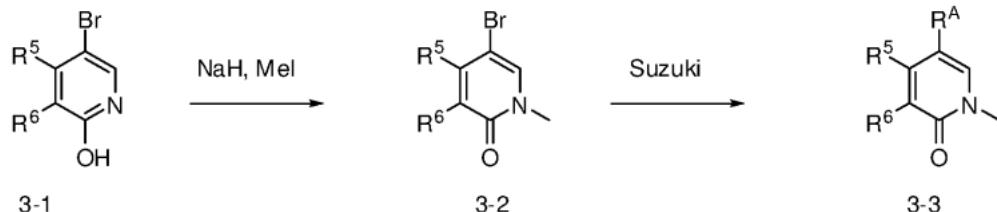
Esquema 2



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

En el esquema 3 se proporciona un método para preparar compuestos de fórmulas I-IV:

### Esquema 3

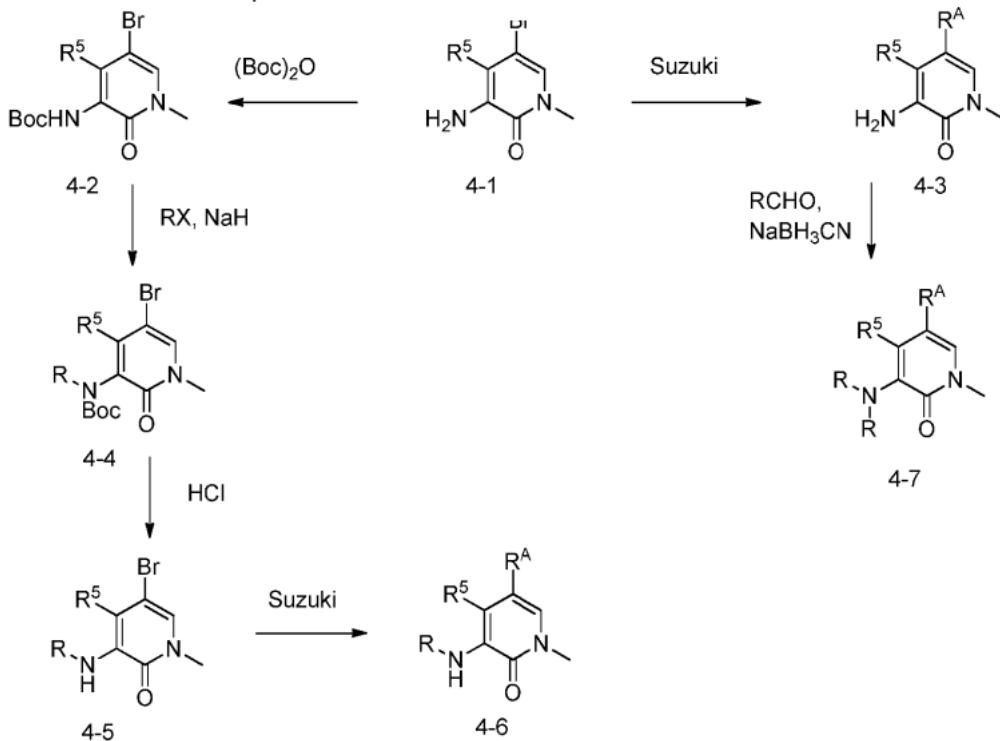


10

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

En el esquema 4 se proporciona además un método para preparar compuestos de fórmulas I-IV:

#### Esquema 4



20

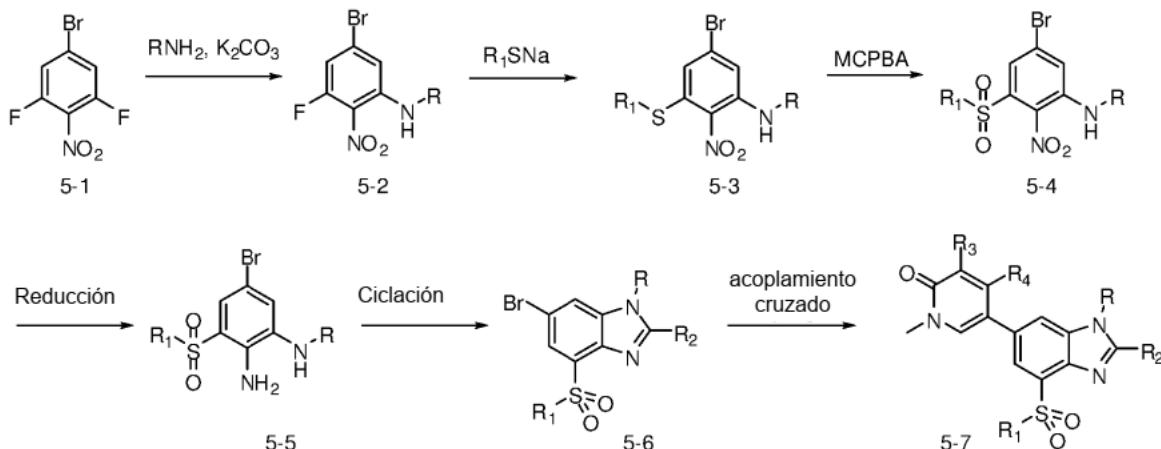
De acuerdo con el método para preparar compuestos de fórmulas I-IV como se proporciona en el Esquema 4, el derivado del compuesto 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4-1) se usa como material de partida para varias rutas. En una ruta, el compuesto (4-1) se somete directamente a una reacción de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

secundaria (4-5). El tratamiento de (4-5) con un haluro adecuado en condiciones de acoplamiento cruzado catalizado por paladio proporciona el compuesto (4-6).

Además, en el Esquema 5 se proporciona un método para preparar compuestos de bencimidazol de Fórmula II:

5

Esquema 5



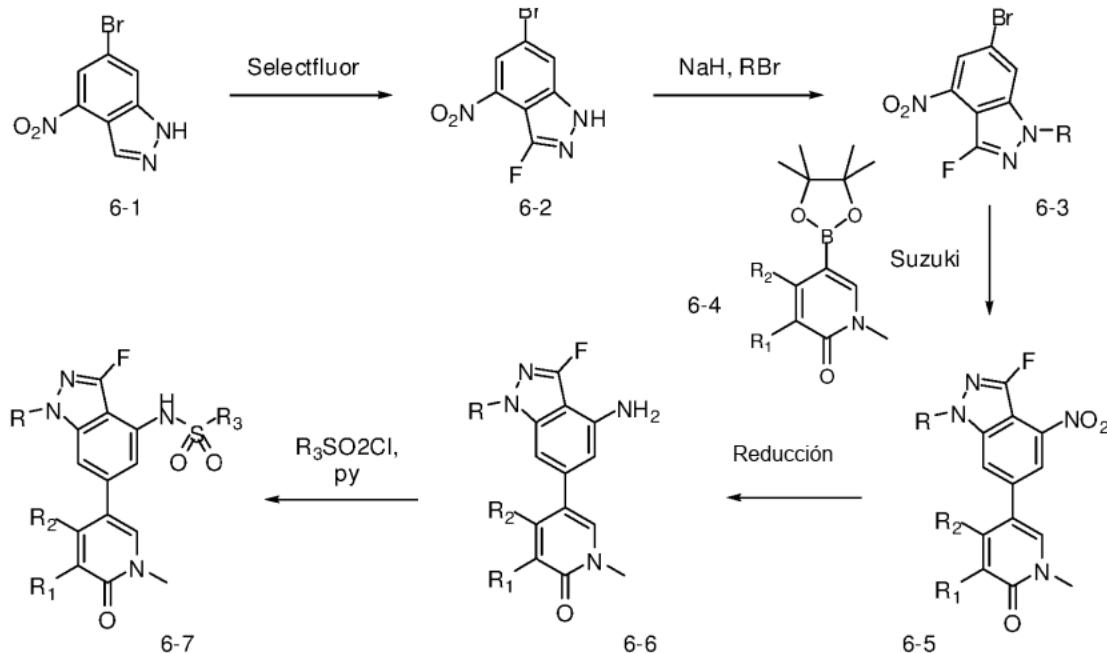
Por consiguiente, en el método para preparar compuestos de bencimidazol de Fórmula II según el Esquema 5, el compuesto 4-bromo 2,6-difluoro-1-nitrobenceno (5-1) se somete a un desplazamiento nucleofílico con una amina sustituida en condiciones básicas para proporcionar un compuesto de 2-aminonitrobenceno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

10

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

15

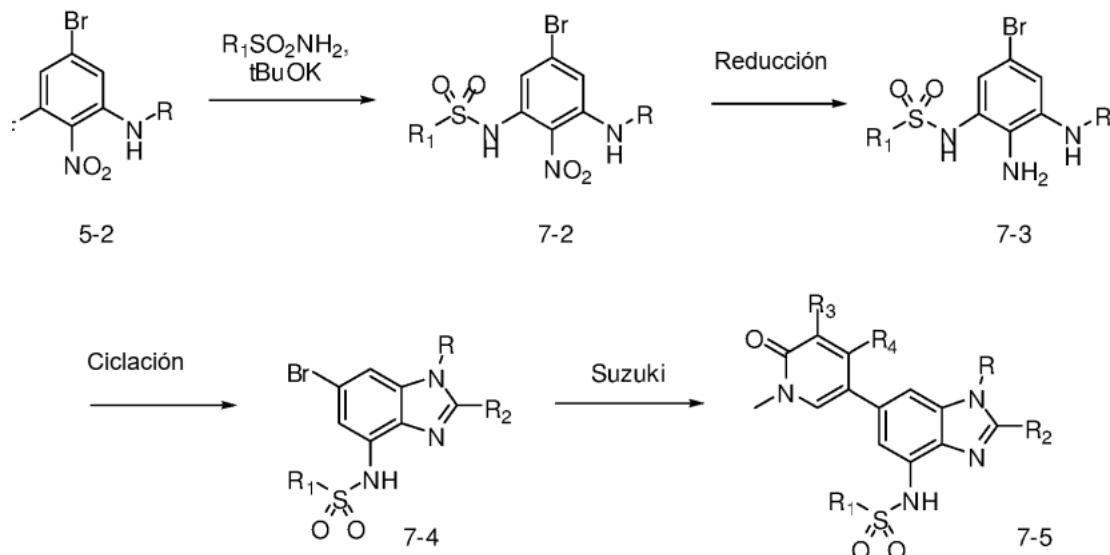
Esquema 6



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

En el Esquema 7 se proporciona un método para preparar compuestos de bencimidazol de Fórmula II:

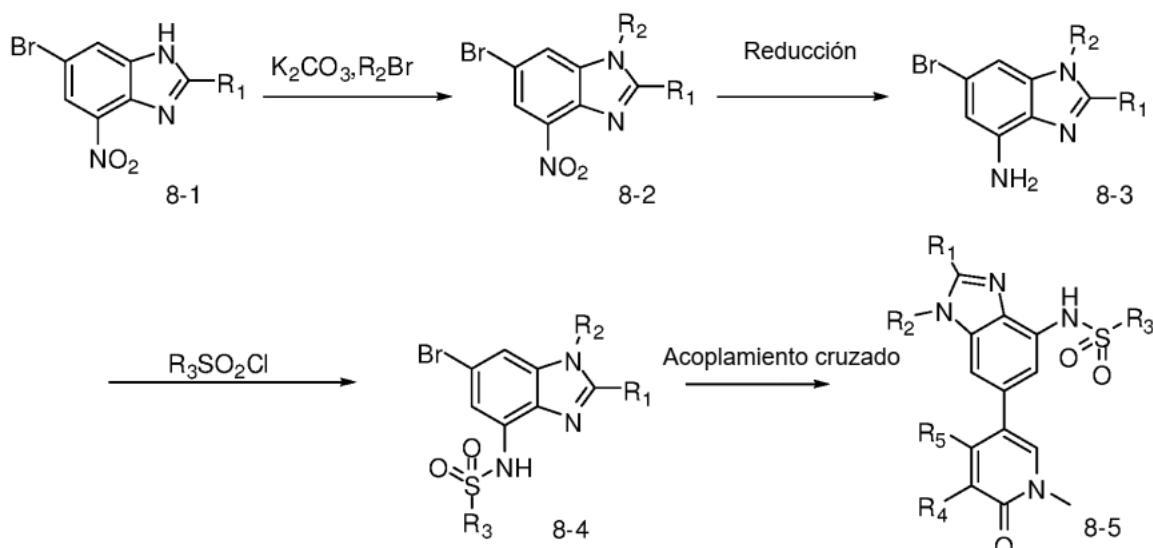
Esquema 7



- 5 Usando el método para preparar compuestos de bencimidazol de Fórmula II proporcionado en el Esquema 7, el compuesto 2-aminonitrobenceno compuesto (5-2) se somete a desplazamiento nucleofílico con una sulfonamida sustituida en condiciones básicas para proporcionar el compuesto nitrobenzeno (7-2). La reducción del grupo nitro proporciona el compuesto (7-3). La ciclocondensación de (7-3) con un derivado de carbonilo proporciona el compuesto de bencimidazol (7-4). El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de derivados de bromobencimidazol (7-4) con un ácido o éster borónico proporciona el producto deseado (7-5).
- 10 10

En el Esquema 8 se proporciona un método para preparar compuestos de bencimidazol de Fórmula II:

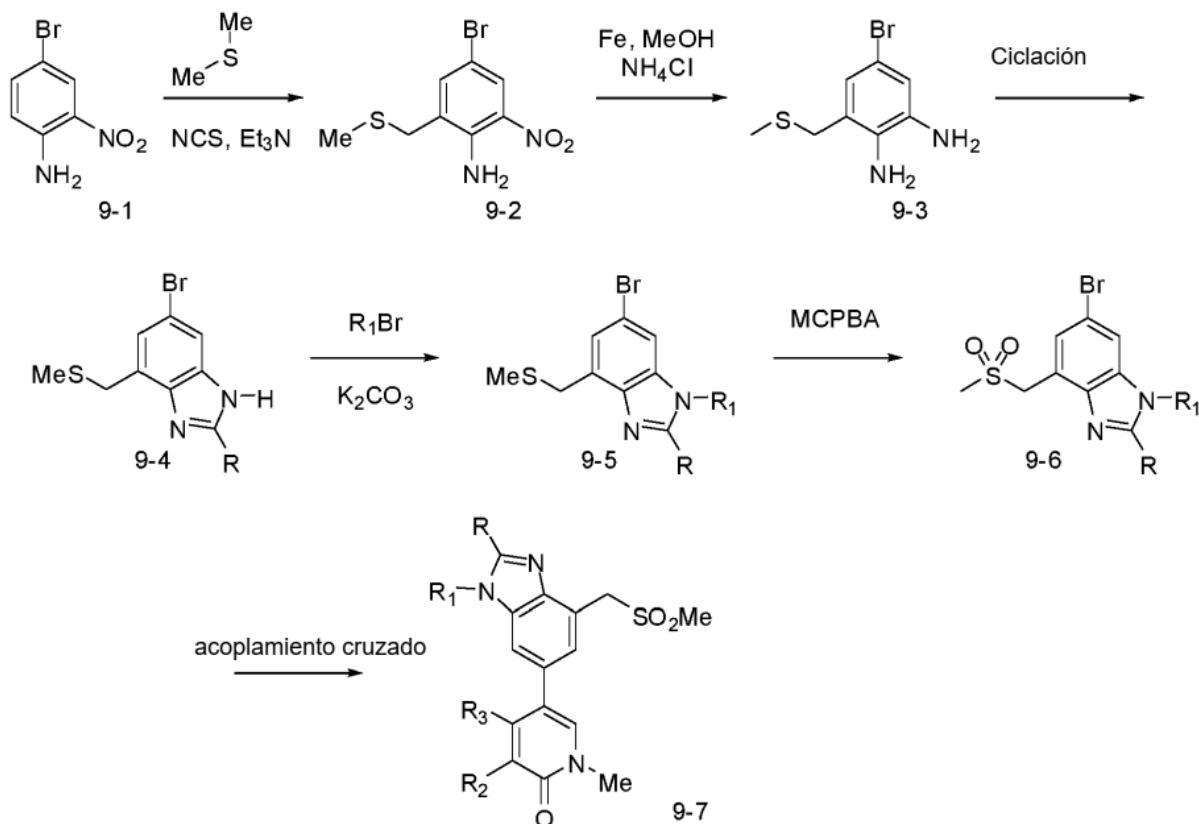
Esquema 8



- 15 De acuerdo con el Esquema 8, el compuesto de bromonitrobencimidazol (8-1) se alquila en nitrógeno en condiciones básicas para proporcionar el compuesto nitro (8-2). La reducción del grupo nitro proporciona el compuesto (8-3). La reacción de (8-3) con un derivado de cloruro de sulfonilo en condiciones básicas proporciona el compuesto de bencimidazol (8-4). El acoplamiento cruzado catalizado por paladio del derivado de bromobencimidazol (8-4) con un ácido o éster borónico proporciona el producto deseado (8-5).
- 20 20

En el Esquema 9 se proporciona un método alternativo para preparar compuestos de bencimidazol de Fórmula II:

Esquema 9



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

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse entre los diversos sustituyentes que de otro modo se enseñan en el presente documento.

#### Composiciones farmacéuticas

En determinados ejemplos, un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en el presente documento se administra como un producto químico puro o una sal del mismo. En otros ejemplos, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento se prepara en una composición farmacéutica en la que el compuesto derivado heterocíclico sustituido se combina con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable o farmacéuticamente adecuado (también denominado en el presente documento como un vehículo farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable), seleccionado sobre la base de una vía de administración elegida y prácticas farmacéuticas estándar, como son bien conocidas. Véase, por ejemplo, REMINGTON: SCI. & PRACTICE PHARM. (Gennaro, 21<sup>a</sup> ed., Mack Pub. Co., Easton, PA, 2005).

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

Un ejemplo proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un ejemplo proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un ejemplo proporciona una composición

- farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un ejemplo proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un ejemplo proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formulas Va-Ve o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro ejemplo proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-(2-etil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de; o 4-(2-ciclopropil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 En determinados ejemplos, el compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en el presente documento es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5 %, o menos de aproximadamente 1 %, o menos de aproximadamente 0,1 %, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como productos intermedios o subproductos contaminantes que se crean, por ejemplo, en uno o más de las etapas de un método de síntesis.
- 10 Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, sobres o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado que se disuelva fácilmente en el tracto digestivo. Se usan vehículos sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Véase, por ejemplo, REMINGTON, 2005.
- 15 La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en este documento puede diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, etapa de la enfermedad, estado general de salud, edad y otros factores que un experto en la materia médica usarán para determinar la dosis.
- 20 25 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada para la enfermedad que se va a tratar (o prevenir) según lo determinen los expertos en la materia médica. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del principio activo y el método de administración. En
- 30 35 general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan la composición o composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado), tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o más tiempo libre de enfermedad y/o de supervivencia global, o disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se pueden determinar usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.
- Las dosis orales normalmente varían de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, al día.
- 40 Inhibición del bromodomino
- La cromatina es el complejo de ADN y proteínas que forma los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, que actúan como una canilla sobre la que 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 distintas de las histonas. Se conocen varias clases de enzimas que modifican las histonas en diversos sitios.
- 45 La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión génica provocados por mecanismos distintos de la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que tienen un papel en la regulación epigenética incluyen la metilación del ADN y modificaciones de la cromatina/histonas.
- 50 Los genomas de organismos eucariotas están altamente organizados en el núcleo de la célula. Se requiere una tremenda compactación para empaquetar los 3 mil millones de nucleótidos del genoma humano en el núcleo de una célula, donde los cromosomas existen en un complejo de ácidos nucleicos y proteínas llamado cromatina. Las histonas son los componentes jefe proteicos de la cromatina. Hay un total de seis clases de histonas (H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5) organizados en dos clases: histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4) e histonas enlazadoras (H1 y H5). La unidad básica de la cromatina es un nucleosoma, que comprende aproximadamente 147 pares de bases de ADN envuelto alrededor de un octámero de histonas centrales que incluye dos copias de cada una de las histonas centrales: H2A, H2B, H3 y H4. Estas unidades básicas del nucleosoma se organizan después adicionalmente y se condensan mediante la agregación y el plegamiento de nucleosomas para formar la estructura de cromatina altamente condensada. Es posible una serie de diferentes estados de condensación y el grado de compactación de la estructura de la cromatina varía a lo largo del ciclo celular, encontrándose en el punto más compactado durante el proceso de división celular.
- 55 60 65 En consecuencia, la estructura de la cromatina desempeña un papel crítico en la regulación de la transcripción génica, que no puede producirse eficazmente en cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina se controla por una serie de modificaciones postraduccionales en las proteínas histonas, notablemente a las histonas H3 y H4 y

lo más comúnmente en las "colas de las histonas" que se extienden más allá de la estructura central del nucleosoma. Estas modificaciones postraduccionales incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ribosilación, sumoilación, ubiquitinación, citrulinación, desimidación y biotinilación. Además de las colas de las histonas, el núcleo de las histonas H2A y H3 puede modificarse. Dada la función de las histonas en la cromatina, las modificaciones de las histonas son una parte integral de diversos procesos biológicos tales como la expresión génica, la replicación del ADN, la reparación del ADN y la condensación de los cromosomas.

#### Acetilación de histonas y bromodomios

- La acetilación de histonas se asocia generalmente a la activación de la transcripción génica, ya que se sabe que la modificación afloja la interacción del ADN y el octámero de histonas al cambiar el estado electrostático. Además de este cambio físico, se sabe que las proteínas específicas se unen a restos de lisina acetilados dentro de las histonas para funcionar de acuerdo con el código epigenético. Los bromodomios son dominios distintos pequeños (~110 aminoácidos) dentro de las proteínas que comúnmente, pero no exclusivamente, se unen a restos de lisina acetilados en el contexto de las histonas. Se sabe que aproximadamente cincuenta proteínas contienen bromodomios y tienen diversas funciones dentro de la célula.

La familia BET de proteínas que contienen bromodomios comprende cuatro proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen bromodomios en tandem capaces de unirse con dos restos de lisina acetilados que se posicionan en estrecha proximidad, lo que aumenta la especificidad de la interacción. Las proteínas que contienen bromodomios que reconocen lisinas acetiladas en histonas (tales como las proteínas BET y las proteínas no BET) se han implicado en la enfermedad proliferativa. Por ejemplo, los ratones de inactivación génica para BRD4 homocigotos están comprometidos en su capacidad para mantener una masa celular interna y mueren poco después de la implantación del embrión, y los de inactivación génica para BRD4 heterocigotos muestran defectos de crecimiento pre y postnatal asociados a tasas de proliferación reducidas. BRD4 regula los genes expresados durante M/G1, incluyendo los genes asociados al crecimiento, y permanece unido a la cromatina a lo largo de todo el ciclo celular. Dey, *et al.*, 20 Mol. Biol. Cell 4899 (2009). BRD4 también se asocia físicamente al Mediador y P-TEFb (un heterodímero de la quinasa 9 dependiente de ciclina [CDK9], ciclina K, ciclina T o ciclina T2a o T2b) para facilitar el alargamiento transcripcional. Yang *et al.*, 24 Oncogene 1653 (2005); Yang *et al.*, 19 Mol. Cell 535 (2005). CDK9 está enlazado a la transcripción dependiente de c-Myc y, por lo tanto, es una diana validada en la leucemia linfocítica crónica (CLL). Phelps *et al.*, 113 Blood 2637 (2009); Rahl *et al.*, 141 Cell 432 (2010).

Por otra parte, BRD4 se transloca a la proteína nuclear en los testículos (proteína NUT) en pacientes con carcinoma letal de la línea media, una forma agresiva de carcinoma escamoso humano. French *et al.*, 159 Am. J. Pathol. 1987 (2001). El análisis *in vitro* con ARNi apoya un papel causal de BRD4 en una translocación cromosómica recurrente, t(15;19)(q13;p13.1), que define un carcinoma letal de la línea media. French *et al.*, 63 Cancer Res. 304 (2003). También, se ha encontrado que la inhibición de los bromodomios BRD4 da como resultado la detención/diferenciación del crecimiento de las líneas celulares BRD4-NUT *in vitro* e *in vivo*. Filippakopoulos *et al.*, Selective Inhibition of BET Bromodomains, 468 Nature 1067 (2010).

Las proteínas que contienen bromodominio (tales como las proteínas BET) también se han implicado en enfermedades inflamatorias. Las proteínas BET (por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) regulan el ensamblaje de complejos de cromatina dependientes de acetilación de histonas que controlan la expresión de genes inflamatorios. Hargreaves *et al.*, 138 Cell 129 (2009); LeRoy *et al.*, 30 Molec. Cell 51 (2008); Jang *et al.*, 19 Molec. Cell 523 (2005); Yang *et al.*, 19 Molec. Cell 535 (2005). Los genes inflamatorios clave (genes de respuesta secundaria) se regulan negativamente tras la inhibición del bromodominio de la subfamilia BET, y los genes que no responden (genes de respuesta primaria) están preparados para la transcripción. La inhibición del bromodominio BET protege contra el choque endotóxico inducido por LPS y la sepsis inducida por bacterias *in vivo*. Nicodeme *et al.*, Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic, 468 Nature 1119 (2010).

También se ha descubierto que las proteínas que contienen bromodominio (tales como proteínas BET) desempeñan un papel en la infección vírica. Por ejemplo, BRD4 está implicado en las fases primarias y persistentes de la infección del epitelio basal por virus del papiloma humano (VPH), en el cual la unión de BRD4 mantiene el genoma vírico como un episoma extracromosómico. En algunas cepas de VPH, la unión de BRD4 a la proteína activadora de la transcripción del VPH, E2 (proteína 2 temprana), une el genoma vírico a los cromosomas de las células infectadas. La unión de BRD4-E2 es crucial tanto para transactivar E2 como para reprimir la transcripción de dos oncoproteínas del VPH (proteína temprana 6 [E6] y proteína temprana 7 [E7]). La interrupción de BRD4 o la interacción BRD4-E2 bloquea la activación del gen dependiente de E2. BRD4 también funciona para unir otras clases de genomas víricos (por ejemplo, virus del Herpes, Virus de Epstein-Barr) a la cromatina de las células infectadas. Kurg, en DNA REPLICATION - CURRENT ADVANCES 613 (Seligmann, ed., InTech, Rijeka, Croacia, 2011).

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

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

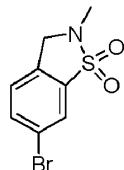
### Ejemplos

#### I. Síntesis química

A menos que se indique de otro modo, los reactantes y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y cristalería secada a la estufa para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. Los análisis por cromatografía en columna y cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron sobre gel de sílice, a menos que se indique de otro modo. Los espectros se expresan en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios. Para los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , el pico de disolvente se usó como pico de referencia.

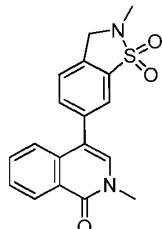
Ejemplo 1: 2-metil-4-(2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)isoquinolin-1-ona

Etapa 1: 1,1-diÓxido de 6-bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol



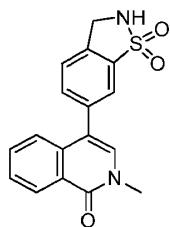
A una solución de 1,1-diÓxido de 6-bromo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol (100 mg, 0,4 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente (TA) se le añadió NaH (18 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y después, se añadió gota a gota yoduro de metilo (30  $\mu\text{l}$ , 0,5 mmol). La reacción se agitó durante una noche. Los contenidos se vertieron sobre una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) previamente enfriada. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %-100 %/Hexano) para proporcionar el compuesto del título (89 mg, 84 %). CLEM: 261,9 [M+H] $^+$ .

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



Una mezcla de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (25 mg, 0,09 mmol), 1,1-diÓxido de 6-bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol (23 mg, 0,09 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (45 mg, 0,22 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$  (7 mg, 0,01 mmol) en dioxano (1 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 ml) se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 10 min y después se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (22 mg, 73 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,35 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,80 (dd,  $J_1$  = 7,9 Hz,  $J_2$  = 1,3 Hz, 1 H), 7,72 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 2 H), 3,58 (s, 3H), 2,86 (s, 3H). CLEM: 341,0 [M+H] $^+$ .

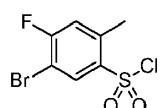
Ejemplo 2: 4-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, sustituyendo 1,1-diÓxido de 6-bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 1,1diÓxido de 6-bromo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol en la etapa 2. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,35 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,72 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (m, 2 H), 3,58 (s, 3H). CLEM: 327,05 [M+H]<sup>+</sup>.

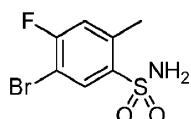
Ejemplo 3: 5-(5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)-1,3-dimethylpiridin-2-ona

10 Etapa 1: cloruro de 5-bromo-4-fluoro-2-metilbencenosulfonilo



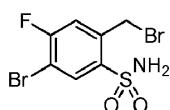
15 Se añadió gota a gota 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno (5 g, 26,45 mmol) a ClSO<sub>3</sub>H (15,5 g, 133,62 mmol) a 0 °C durante 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml) a 0 °C y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (6,2 g, 81 %) en forma de un sólido de color gris que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 2,47 (s, 3 H).

20 Etapa 2: 5-bromo-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida



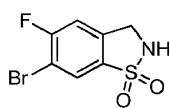
25 A una solución saturada de NH<sub>3</sub> en THF (60 ml) se le añadió una solución del compuesto del título de la etapa 1 (6,2 g, 21,56 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (60 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (5,5 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó directamente sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,59 (s, 2 H), 7,47 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 2,55 (s, 3 H).

Etapa 3: 5-bromo-2-(bromometil)-4-fluorobencenosulfonamida



35 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (11 g, 41,03 mmol), BPO (1,36 g, 5,59 mmol) y NBS (14,6 g, 82,06 mmol) en CCl<sub>4</sub> (200 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=5:1) para dar el compuesto del título (3,1 g, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,27 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,81 (s, 2 H).

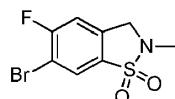
Etapa 4: 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol



45 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (3,1 g, 8,93 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (2,25 g, 26,80 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (300 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (100 ml) y la mezcla se extrajo con EA (50 ml x 2). La capa

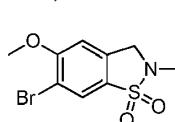
orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA =5:1) para dar el compuesto del título (1,8 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H).

5 Etapa 5: 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-fluoro-2-metil-3H-1,2-benzotiazol



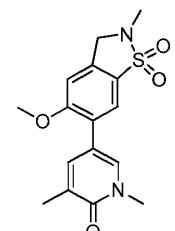
10 A una mezcla del compuesto del título de la etapa 4 (300 mg, 1,13 mmol) y Mel (240 mg, 1,69 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (3 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (311 mg, 2,25 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Despues, la mezcla se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 2). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título (300 mg, 96 %) en forma de un sólido que se usó directamente sin purificación adicional. CLEM: 279,9 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Etapa 6: 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol



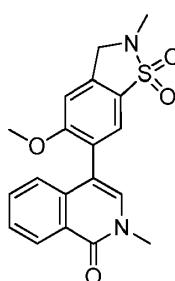
20 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 5 (300 mg, 1,07 mmol) y CH<sub>3</sub>ONa (168 mg, 3,12 mmol) en MeOH (6 ml) se agitó a 60 °C durante 8 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA =2:1) para dar el compuesto del título (140 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,97 (s, 1 H), 6,82 (s, 1H), 4,27 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H). CLEM: 291,9 [M+H]<sup>+</sup>.

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



25 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 6 (40 mg, 0,137 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (41 mg, 0,164 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,014 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (73 mg, 0,343 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (4/0,4 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA =2:1) para dar un sólido de color amarillo que se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (20,2 mg, 44 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,64 (s, 1 H), 7,40-7,38 (m, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H). CLEM: 335,1 [M+H]<sup>+</sup>.

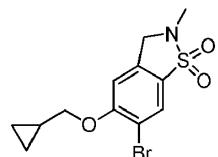
35 Ejemplo 4: 4-(5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona



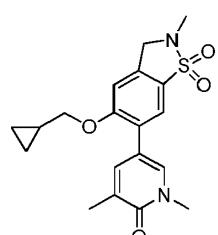
40 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 3 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona en la etapa 7. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,52-8,50 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,56-7,51 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H). CLEM: 371,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

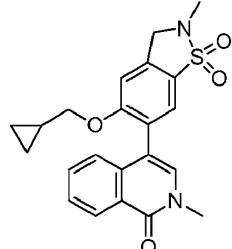
## Etapa 1: 1,1-diÓido de 6-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-3H-1,2-benzotiazol



- 5 A una solución de ciclopropilmetanol (159 mg, 2,21 mmol) en THF (4 ml) se le añadió NaH (66 mg, 1,66 mmol, 60 % en aceite mineral) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min yH después se añadió una solución del compuesto del título del Ejemplo 3, etapa 5 (300 mg, 1,07 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA =4:1) para dar el compuesto del título (160 mg, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,97 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,95 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 1,37-1,32 (m, 1 H), 0,72-0,68 (m, 2 H), 0,45-0,08 (m, 2 H). CLEM: 332,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 15 Etapa 2: 5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

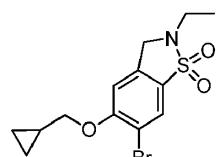


- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, etapa 2, sustituyendo 1,1-diÓido de 6-bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 1,1-diÓido de 6-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-3H-1,2-benzotiazol y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona de 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,88 (s, 1 H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,34 (s, 2 H), 3,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,24 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,36 (m, 2H). CLEM: 375,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 25 Ejemplo 6: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona



- 30 30 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, etapa 2, sustituyendo 1,1-diÓido de 6-bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 1,1-diÓido de 6-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-3H-1,2-benzotiazol. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2 H), 3,95 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 0,94 (m, 1H), 0,35 (m, 1H), 0,26 (m, 1H), 0,06 (m, 2H). CLEM: 411,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 35 Ejemplo 7: 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etyl-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

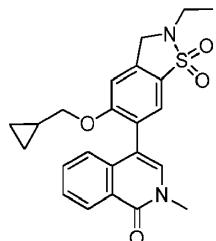
## Etapa 1: 1,1-diÓido de 6-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)-2-etyl-3H-1,2-benzotiazol



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 5, etapa 1, sustituyendo yoduro de metilo por yoduro de etilo en la síntesis del Ejemplo 3, etapa 5, precursor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,96 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,96 (s, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 3,54 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,39-1,31 (m, 4 H), 0,71-0,69 (m, 2 H), 0,44-0,07 (m, 2 H).

5

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

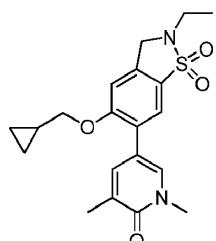


10 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 4 sustituyendo 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-3H-1,2-benzotiazol. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,57-7,49 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,87-3,81 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,40 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,98-0,95 (m, 1 H), 0,44-0,35 (m, 2 H), 0,90-0,70 (m, 2 H).

15

CLEM: 425,2 [M+H]<sup>+</sup>.

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



20

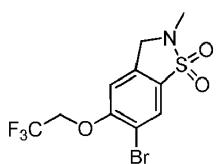
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 3 sustituyendo 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-3H-1,2-benzotiazol en la etapa 7. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,66 (s, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,37 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,28-1,25 (m, 1 H), 0,70-0,65 (m, 2 H), 0,37-0,34 (m, 2 H). CLEM: 389,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

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

30

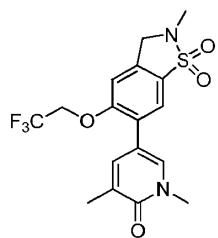
Etapa 1: 1,1-diÓxido de 6-bromo-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol



35 A una solución de 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-fluoro-2-metil-3H-1,2-benzotiazol (290 mg, 1,04 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (320 mg, 3,2 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (717 mg, 5,2 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,03 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 4,51-4,45 (m, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H). CLEM: 361,8 (M+1)<sup>+</sup>.

40

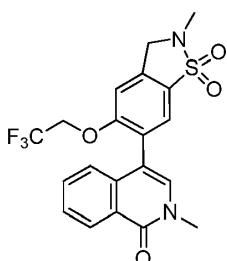
Etapa 2: 1,3-dimetil-5-[2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il]piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 3 sustituyendo 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 1,1-diÓxido de 6-bromo-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol en la etapa 7.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,44 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 4,34 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H). CLEM: 403,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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



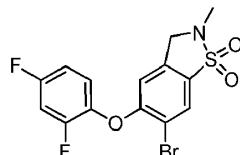
10

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 4 sustituyendo 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 1,1-diÓxido de 6-bromo-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,53-8,51 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,11-7,07 (m, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 4,34 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H). CLEM: 439,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

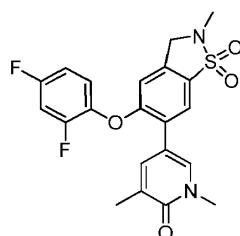
Etapa 1: 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metil-3H-1,2-benzotiazol

20



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 9, etapa 1, sustituyendo 2,2,2-trifluoroetanol por 2,4-difluorofenol. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,07 (s, 1 H), 7,20-7,14 (m, 1 H), 7,06-6,94 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 2,92 (s, 3 H). CLEM: 391,8 (M+1)<sup>+</sup>.

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

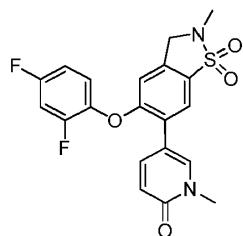


30

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 3 sustituyendo 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-metoxi-2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 1,1-diÓxido de 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metil-3H-1,2-benzotiazol en la etapa 7. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,76 (s, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 7,11-6,95 (m, 3 H), 6,95 (s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H). CLEM: 433,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35

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

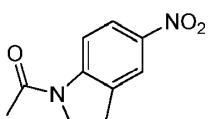


El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 11 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,77 (s, 1 H), 7,64 (dd, J<sub>1</sub> = 9,6 Hz, J<sub>2</sub> = 2,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,12-7,10 (m, 1 H), 7,08-7,05 (m, 1 H), 7,03-6,96 (m, 1 H), 6,66-6,64 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H). CLEM: 419,0 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5      2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,77 (s, 1 H), 7,64 (dd, J<sub>1</sub> = 9,6 Hz, J<sub>2</sub> = 2,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,12-7,10 (m, 1 H), 7,08-7,05 (m, 1 H), 7,03-6,96 (m, 1 H), 6,66-6,64 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H). CLEM: 419,0 [M+H]<sup>+</sup>.

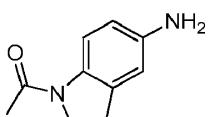
Ejemplo 13: 4-[5-(ciclopropilmethoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

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



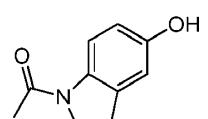
- 15    A una solución de 1-(2,3-dihidroindol-1-il)etanona (20 g, 124,07 mmol) en TFA (400 ml) se le añadió una solución de KNO<sub>3</sub> (12,54 g, 124,07 mmol, 1,00 equiv.) en TFA (50 ml) gota a gota a 5-10 °C durante 1 h. La mezcla se agitó durante 3 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo (500 ml) y se filtró. El residuo se lavó con EtOH (100 ml) para proporcionar el compuesto del título (18 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,14 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 3,30 (t, 2 H), 2,29 (s, 3 H).

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



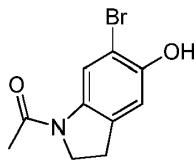
- 25    A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (18 g, 87,29 mmol) en iPrOH (300 ml) se le añadió Pd/C (1,50 g, 87,29 mmol). La suspensión se desgasificó llevando a cabo tres ciclos de vacío seguido de llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 h at 25 °C. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (15 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,52-6,56 (m, 2 H), 4,01 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,12 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 3,0-3,5 (s a, 2 H), 2,20 (s, 3 H).

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



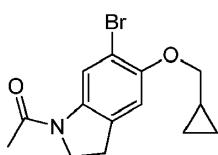
- 35    A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (13,5 g, 76,70 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 ml) se le añadió lentamente una solución de NaNO<sub>2</sub> (6,35 g, 92,02 mmol) en agua (30 ml) a 5-10 °C. Después de completarse la adición, los contenidos de la reacción se agitaron a la misma temperatura durante 1 h. Después, la mezcla se vertió sobre una solución de Cu<sub>2</sub>O (38,39 g, 268,46 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 30 % (100 ml), se calentó hasta 100 °C. Se agitó durante 1 h a esa temperatura. La mezcla se enfrió a 25 °C y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5,3 g del producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. La trituración con acetona (100 ml) proporcionó el compuesto del título puro (3,00 g, rendimiento del 22 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,11 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,50-6,52 (m, 1 H), 4,02 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,05 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 2,09 (s, 3 H). CLEM: 178,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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



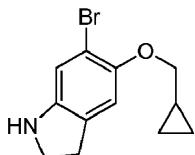
A una solución del compuesto del título de la etapa 3 (3,0 g, 16,95 mmol) en AcOH (25 ml) se le añadió una solución de NBS (3,01 g, 16,95 mmol) en AcOH (25 ml) lentamente a 10 °C-20 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 h. Después, se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA=10: 1~1: 1) para proporcionar el compuesto del título (1,10 g, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,90 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,05 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 3,04 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H). CLEM: 256,0, 258,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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



A una solución del compuesto del título de la etapa 4 (1,0 g, 4,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (830 mg, 6,0 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió bromometilciclopropano (630 mg, 4,8 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 6,5 h. La mezcla se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (PE: EA=10: 1~3: 1) para proporcionar el compuesto del título (900 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,41 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 4,06 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 3,84 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,13 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,26-1,31 (m, 1 H), 0,61-0,66 (m, 2 H), 0,4 (s, 2 H). CLEM: 310,0; 312,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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



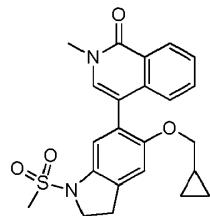
Una solución del compuesto del título de la etapa 5 (700 mg, 2,26 mmol) en HCl 5 N (70 ml) y MeOH (100 ml) se agitó a 70 °C. El material de partida se consumió después de 4 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8-9 mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub>. Despues, se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA=10:1~1:1) para proporcionar el compuesto del título (320 mg, rendimiento del 53 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,24 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 3,83 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 3,10 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,27 (m, 1 H), 0,64 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 0,39 (d, J = 4,0 Hz, 2 H). CLEM: 268,0; 270,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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



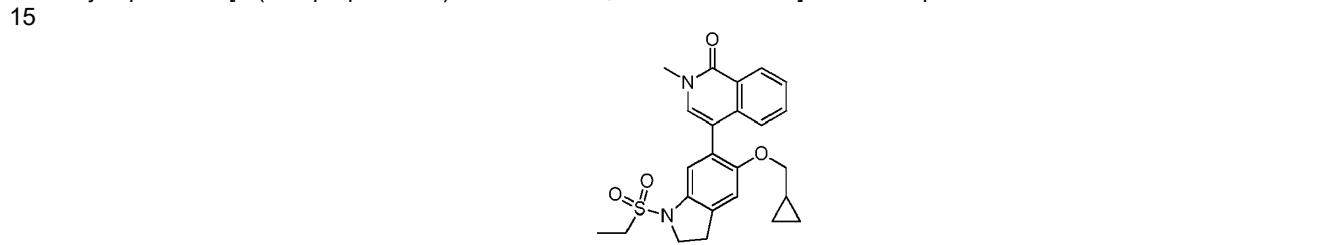
A una solución del compuesto del título de la etapa 6 (120 mg, 447,5 μmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (590 mg, 5,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Despues, se vertió sobre HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,61 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,00 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 3,83 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,09 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 1,29-1,32 (m, 1 H), 0,64-0,66 (m, 2H), 0,38-0,39 (m, 2 H).

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



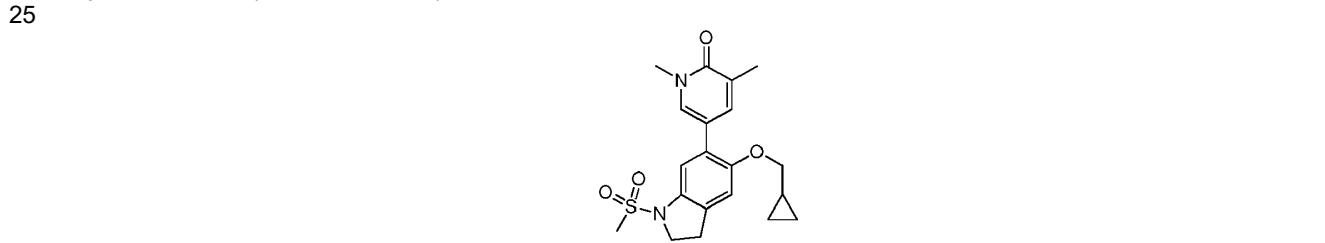
Una mezcla del compuesto del título de la etapa 7 (50 mg, 144 umol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (33 mg, 159 umol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 7 umol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (92 mg, 433 umol) en dioxano (5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se desgasificó realizando tres ciclos al vacío y llenado con N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 3 h a 70 °C. Después se enfrió hasta TA, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA=3:1~1:1) seguido por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,52 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,49-7,59 (m, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,24-7,68 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,68 (s, 3 H), 3,13-3,25 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H), 0,91-0,97 (m, 1 H), 0,37 (s a, 2 H), 0,04 (s a, 2 H). CLEM: 425,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 14: 4-[5-(cyclopropylmethoxy)-1-ethylsulfonyl-2,3-dihydroindol-6-il]-2-methylisoquinolin-1-ona



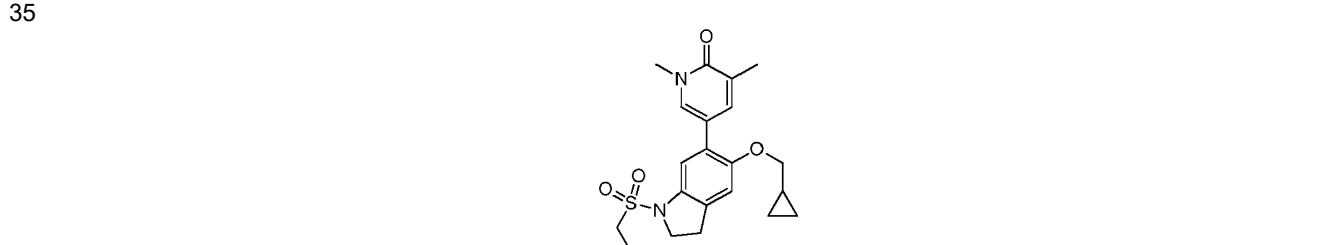
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 13 sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo en la etapa 7. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,50 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,50 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,25 (m, 1H), 7,06 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 4,07-4,12 (m, 2 H), 3,70-3,74 (m, 2H), 3,68 (s, 3 H), 3,21 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3,06-3,12 (c, J = 8 Hz, 2 H), 1,39 (t, J = 8 Hz, 3 H), 0,92 (m, 1 H), 0,35 (m, 2 H), 0,02 (m, 2 H). CLEM: 439,1 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo 15: 5-[5-(cyclopropylmethoxy)-1-methylsulfonyl-2,3-dihydroindol-6-il]-1,3-dimethylpiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 13 sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 8. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,56 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,00 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3,78 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,15 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,86 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,16-1,24 (m, 1 H), 0,60-0,62 (m, 2 H), 0,25-0,30 (m, 2 H). CLEM: 389,0 (M+1)<sup>+</sup>.

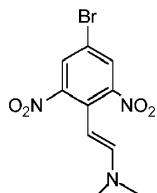
Ejemplo 16: 5-[5-(cyclopropylmethoxy)-1-ethylsulfonyl-2,3-dihydroindol-6-il]-1,3-dimethylpiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 14 sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

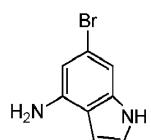
dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,54 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 4,07 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3,77 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,15 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3,04-3,10 (c, J = 8 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,39 (t, J = 8 Hz, 3 H), 1,14-1,20 (m, 1 H), 0,58-0,63 (m, 2 H), 0,28-0,31 (m, 2 H). CLEM: 403,0 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 17: N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)indol-4-il]metanosulfonamida Etapa 1: (E)-2-(4-bromo-2,6-dinitrofenil)-N,N-dimetiletenamina



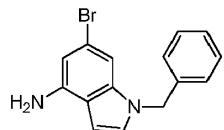
10 Una mezcla de 5-bromo-2-metil-1,3-dinitrobenceno (5 g, 19,15 mmol) y reactivo de Bredereck (10,01 g, 57,45 mmol) se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (2 g) que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,34 (s, 2 H), 6,50-6,47 (d, 1 H, J = 10,2 Hz), 5,32~5,29 (d, 1 H, J = 10,2 Hz), 2,88 (s, 6 H). CLEM: 316,0; 318,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Etapa 2: 6-bromo-1H-indol-4-amina



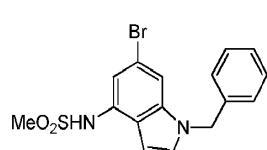
20 El compuesto del título de la etapa 1 (3 g, 9,49 mmol) se trató con TiCl<sub>3</sub> (7,32 g, 47,45 mmol) en una solución de HCl (61,20 g, 167,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Después se vertió sobre NaOH acuoso 2 N (150 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE a EP/AE=5/1) para dar el compuesto del título (2 g, 36 %) en forma de un sólido de color gris. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,10 (s a, 1 H), 7,09~7,08 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,44~6,43 (m, 1 H), 3,98 (s a, 2H).

25 Etapa 3: 1-bencil-6-bromoindol-4-amina



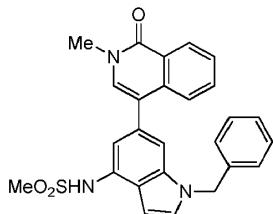
30 A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (50 mg, 237 μmol) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (6 mg, 250 μmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, se añadió bromuro de bencilo (41 mg, 237 umol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (30 mg, 42 %) en forma de un sólido de color gris. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,33~7,27 (m, 3 H), 7,01~7,08 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 6,99~6,98 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,43~6,42 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H). CLEM: 301,0; 303,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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

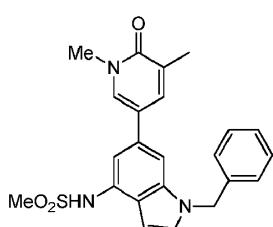


40 A una solución del compuesto del título de la etapa 3 (30 mg, 99,6 umol) en piridina (1 ml) a 25 °C se le añadió MsCl (11,41 mg, 99,6 umol) en una porción. Después, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (30 mg, 79 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,37~7,32 (m, 5H), 7,14~7,11 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H). CLEM: 378,8; 381,8 [M+H]<sup>+</sup>.

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



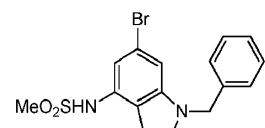
- 5 A una solución del compuesto del título de la etapa 4 (50 mg, 131 umol) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (38 mg, 131 umol) en dioxano (20 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 13,2 μmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 mg, 263 μmol) en una porción. La mezcla se sometió a dos ciclos de vacío/llenado con nitrógeno y después se calentó a 90 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 5:1 ~1:1) seguido por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (22,5 mg, 37 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,52~8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,57~7,48 (m, 3 H), 7,37~7,32 (m, 3 H), 7,21 (s, 1 H), 7,16~7,14 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,10 (s, 3H). CLEM: 458,1 (M+1)<sup>+</sup>.
- 10
- 15 Ejemplo 18: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indol-4-il]metanosulfonamida



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 17 sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 5. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,51 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,38~7,31 (m, 4 H), 7,19~7,12 (m, 4 H), 6,55 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H). CLEM: 422,0 (M+1)<sup>+</sup>.

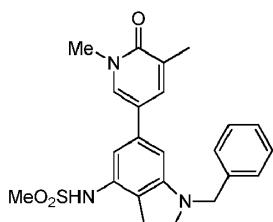
- 25 Ejemplo 19: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida

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



- 30 35 A una solución del compuesto del título de la etapa 4 (200 mg, 0,53 mmol) en AcOH (5 ml) a 0 °C se le añadió NaBH<sub>3</sub>CN (166 mg, 2,64 mmol) en una porción. Después, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 10 h. Se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron por NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=5:1-2:1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: 381,0; 383,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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

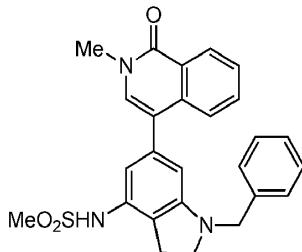


40

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 18 sustituyendo N-(1-bencil-6-bromoindol-4-il)metanosulfonamida por N-(1-bencil-6-bromo-2,3-dihidroindol-4-il)metanosulfonamida. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,42~7,26 (m, 7 H), 6,78 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,45~3,43 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,01~2,97 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H). CLEM: 424,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

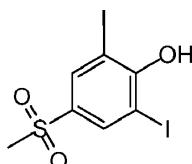
5

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



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 17 sustituyendo N-(1-bencil-6-bromoindol-4-il)metanosulfonamida por N-(1-bencil-6-bromo-2,3-dihidroindol-4-il)metanosulfonamida en la etapa 5. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,51 (s, 1 H), 7,58~7,50 (m, 4 H), 7,33~7,27 (m, 5 H), 7,05 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,51 (s, 2 H), 3,09~3,05 (m, 5 H). CLEM: 460,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

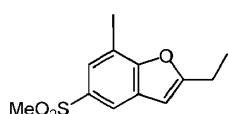
15 Ejemplo 21: 5-(2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona Etapa 1: 2,6-diyodo-4-metilsulfonilfenol



20 A una solución de 4-metilsulfonilfenol (2,0 g, 11,61 mmol) en una mezcla  $\text{AcOH}$  (30 ml)/ $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) se le añadieron KI (4,82 g, 29 mmol), NaCl (1,7 g, 29 mmol) y  $\text{NaIO}_4$  (6,21 g, 29 mmol) a TA. La reacción se agitó a 50 °C durante 0,5 h. Después se diluyó con  $\text{EtOAc}$  (300 ml) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml),  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (200 ml) y salmuera (70 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con EP/AE=5/1 para dar el compuesto del título (4,5 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,24 (s, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 3,07 (s, 3 H).

25

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

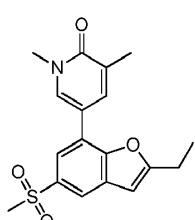


30 A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (1,00 g, 2,36 mmol) en piridina (10 ml) se le añadieron but-1-ina (128 mg, 2,36 mmol) y  $\text{Cu}_2\text{O}$  (135 mg, 0,94 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 130 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con  $\text{HCl}$  1 N (200 ml) y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=10:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 48 %) en forma de un sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  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 (c,  $J$  = 7,6 Hz, 2 H), 1,38 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 3 H). CLEM: 350,9 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

35

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

40

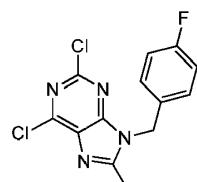


A una solución de 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (71 mg, 285,5 umol) y el

compuesto del título de la etapa 2 (100 mg, 285  $\mu$ mol) en dioxano (20 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (21 mg, 28 umol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61 mg, 572  $\mu$ mol). La mezcla se sometió a tres ciclos de vacío/llenado con nitrógeno y después se calentó a 90 °C durante 4 h. Después se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice seguido por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 10 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8,03 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 2,90 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3 H), 1,40 (t, J = 6,8 Hz, 3 H). CLEM: 345,9 [M+H]<sup>+</sup>.

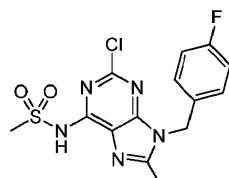
Ejemplo 22: N-[2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-9-[(4-fluorofenil)metil]-8-metilpurin-6-il]metanosulfonamida

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



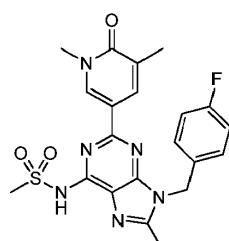
Una mezcla de 2,6-dicloro-8-metil-9H-purine (100 mg, 0,49 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (204 mg, 1,5 mmol) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (186 mg, 0,98 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=5: 1) para dar el compuesto del título (90 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,21-7,16 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

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



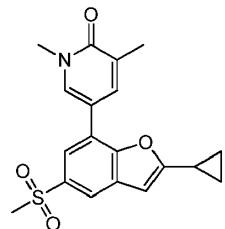
Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (300 mg, 0,97 mmol), MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (93 mg, 0,97 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (379 mg, 1,16 mmol) en dioxano (15 ml) se agitó a 115 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con éter (10 ml x 2) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 56 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,23-7,16 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

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



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (100 mg, 0,27 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (88 mg, 0,35 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0,54 mmol) y Pd-118 (17 mg, 0,027 mmol) en DMA (10 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó a 145 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se diluyó con agua, se ajustó a pH 3-4 mediante la adición de una solución 2 M de HCl y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con TLC preparativa (DCM: MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (36 mg, 29 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). CLEM: 457 [M+H].

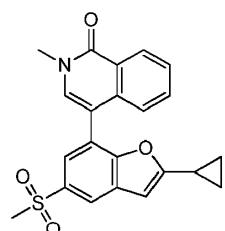
Ejemplo 23: 5-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 21 sustituyendo but-1-ina por etinilciclopropano en la etapa 2. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,98 (d, 1 H,  $J = 1,6$  Hz), 7,87~7,86 (d, 1 H,  $J = 1,6$  Hz), 7,79 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,13~2,11 (m, 1 H), 1,15~1,11 (m, 2 H), 1,01~0,99 (m, 2 H). CLEM: 358,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

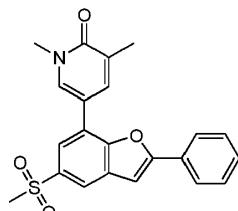
Ejemplo 24: 4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona

10



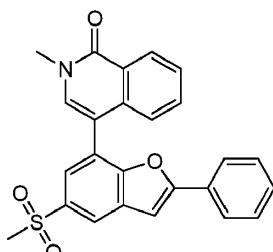
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 23 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona en la etapa de acoplamiento de Suzuki. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{MeOD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8,47~8,45 (dd,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 8,19~8,18 (d, 1 H,  $J = 2,0$  Hz), 7,83~7,82 (d,  $J = 2$  Hz, 1 H), 7,68~7,65 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 7,62~7,60 (m, 2 H), 7,23~7,21 (d, 1 H,  $J = 8,4$  Hz), 6,73 (s, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 2,07~2,03 (m, 1 H), 0,98~0,95 (m, 2 H), 0,79~0,77 (m, 2 H). CLEM: 394,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

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



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 21 sustituyendo but-1-ina por etinilbenceno en la etapa 2. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,14 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 - 7,84 (m, 4H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,18 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H). CLEM: 394,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

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



30

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 25 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona en la etapa de acoplamiento de Suzuki. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,60 (d, 1 H,  $J = 2,4$  Hz), 8,28 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H,  $J = 1,6$  Hz), 7,68 (m, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 5 H), 7,21 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H). CLEM: 430,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

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

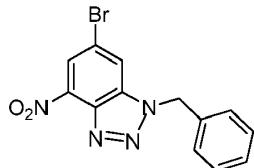
Etapa 1: 6-bromo-4-nitro-1H-benzotriazol

5



Se añadió NaNO<sub>2</sub> (937 mg, 13,6 mmol) una solución de 5-bromo-3-nitrobenceno-1,2-diamina (3,0 g, 12,9 mmol) en AcOH (45 ml). La mezcla se agitó durante 20 min a TA y durante 2,5 h a 65 °C. Después, se enfrió a TA y se trató con agua (80 ml). La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con una mezcla de EP/AE (15:1, 25 ml) durante 10 min. Después, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,0 g, 32 %) en forma de un sólido de color gris. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,13 (s, 1H). CLEM: 243; 245 (M+H)<sup>+</sup>.

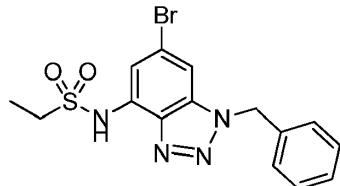
15 Etapa 2: 1-bencil-6-bromo-4-nitrobenzotriazol



20 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (500 mg, 2,07 mmol), bromuro de bencilo (530 mg, 3,10 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (570 g, 4,13 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a TA durante una noche. La reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (110 mg, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 5,93 (s, 2H). CLEM: 333; 335 (M+H)<sup>+</sup>.

25

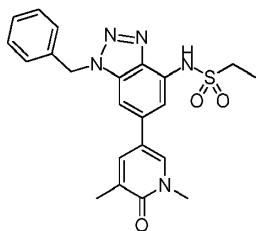
Etapa 3: N-(1-bencil-6-bromobenzotriazol-4-il)etanosulfonamida



30 El compuesto del título de la etapa 2 (110 mg, 0,33 mmol) se suspendió en MeOH (9 ml) y se añadieron una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 ml) y Fe (92 mg, 1,64 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1,5 h. Después se filtró, se trató con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml). Se añadieron Et<sub>3</sub>N (67 mg, 0,663 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (64 mg, 0,496 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 35 2 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (35 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con TLC preparativa (DCM como disolvente de elución) para dar el compuesto del título (41 mg, 31 % durante dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,29-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 395; 397 (M+H)<sup>+</sup>.

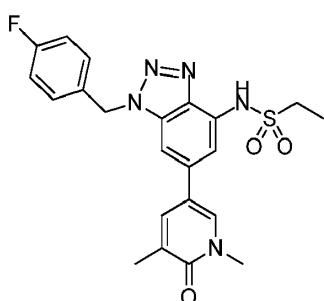
40

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



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (41 mg, 0,104 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (31 mg, 0,125 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (43 mg, 0,312 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (7,6 mg, 0,010 mmol) en dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (6 ml/ 2 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. Después se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (25 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con TLC preparativa (EP/EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título (26 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 5H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,25 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,43 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).  
10 CLEM: 438 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

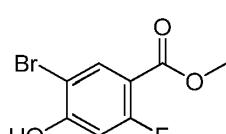
Ejemplo 28: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopyridin-3-yl)-1-[(4-fluorofenil)methyl]benzotriazol-4-yl]ethanesulfonamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 27 sustituyendo bromuro dd bencilo por 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en la etapa 2. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,4 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,87 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,39 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,31 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM: 456 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

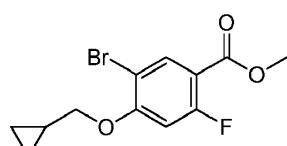
20 Ejemplo 29: 4-[6-(ciclopropilmetoxy)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

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



25 Se añadió  $\text{Br}_2$  (9,84 g, 61,5 mmol) en  $\text{AcOH}$  (30 ml) a una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (9,50 g, 55,9 mmol) en  $\text{AcOH}$  (250 ml) a TA y después se agitó a TA durante una noche. Concentrado, el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 50:1 a 20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (11,5 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,11 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). CLEM: 249, 251 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

35 Etapa 2: 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxy)-2-fluorobenzoato de metilo

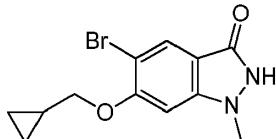


40 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (10,0 g, 40,1 mmol), bromometilciclopropano (10,8 g, 80,0 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16,6 g, 120 mmol) en DMF (150 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. Se enfrió a TA, se filtró y el filtrado se sometió a un tratamiento de extracción acuosa con DCM (200 ml x 2), la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (11,0 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 1H), 0,71-0,65 (m, 2H), 0,41-0,37 (m, 2H). CLEM: 303, 305 (M+H<sup>+</sup>).

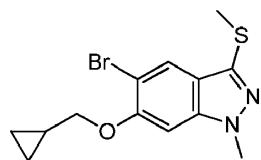
Etapa 3: 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-2H-indazol-3-ona

5



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (10,5 g, 34,5 mmol) y metilhidrazina (12,0 g, 104 mmol, 40 % en H<sub>2</sub>O) en n-BuOH (100 ml) se calentó a 160 °C durante 10 h. Después de enfriar a TA, se añadió hexano (130 ml). El precipitado resultante se recogió, se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (150 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (5,5 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,75 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,30-1,21 (m, 1H), 0,62-0,56 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 2H). CLEM: 297, 299 (M+H<sup>+</sup>).

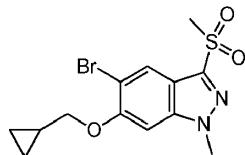
15 Etapa 4: 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfanilindazol



20 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (500 mg, 1,68 mmol) y reactivo de Lawesson (675 mg, 1,68 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 130 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a TA y concentrarse, el residuo se disolvió en ACN (25 ml) y se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,30 g, 10,1 mmol) y yodometano (1,43 g, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 18 h, se filtró y el filtrado se purificó por TLC prep. (EP/EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título (170 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,95-3,93 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 1,39-1,35 (m, 1H), 0,72-0,66 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 2H).

25

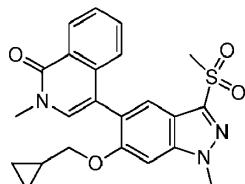
Etapa 5: 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol



30 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 4 (120 mg, 0,367 mmol) y oxone (380 mg, 0,618 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 50 °C durante 7 h. Después de enfriar a TA e inactivarse con NaHSO<sub>3</sub> acuoso saturado (25 ml), la mezcla se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (120 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,31 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,97 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,42-1,35 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 2H), 0,50-0,44 (m, 2H). CLEM: 359, 361 (M+H<sup>+</sup>).

35

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



40

Una mezcla del compuesto del título de la etapa 5 (120 mg, 0,334 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (115 mg, 0,404 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1,0 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,034 mmol) en dioxano (10 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se calentó a 85 °C durante 1 h y después se enfrió a TA. Después del tratamiento de extracción acuosa con DCM (30 ml), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró.

45

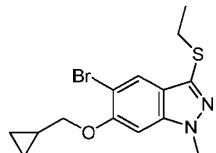
La purificación por TLC prep. (EP/EtOAc = 1:1) dio el compuesto del título (21 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,53-7,49 (m,

2H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 0,98-0,94 (m, 1H), 0,35-0,33 (m, 1H), 0,27-0,24 (m, 1H), 0,07-0,03 (m, 2H). CLEM: 438 (M+H<sup>+</sup>).

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

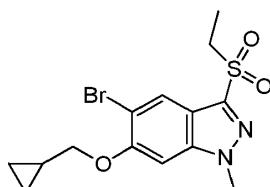
5

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



- 10 Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 29, etapa 3 (500 mg, 1,68 mmol) y reactivo de Lawesson (675 mg, 1,68 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 130 °C durante 1,5 h. Despues de enfriar a TA y concentrarse, el residuo se disolvió en ACN (25 ml). Se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,30 g, 10,1 mmol) y yodoetano (1,58 g, 10,1 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 18 h y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por TLC prep. (EP/EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título (155 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,97-3,94 (m, 5H), 3,00 (c, *J* = 14,7, 7,2 Hz, 2H), 1,39-1,25 (m, 4H), 0,72-0,66 (m, 2H), 0,48-0,42 (m, 2H). CLEM: 341, 343 (M+H<sup>+</sup>).
- 15

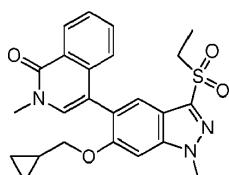
Etapa 2: 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-3-etilsulfonil-1-metilindazol



20

- Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (100 mg, 0,294 mmol) y oxone (361 mg, 0,588 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 50 °C durante 7 h. Despues de enfriar a TA e inactivarse con NaHSO<sub>3</sub> acuoso saturado (25 ml), la mezcla se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (100 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: 373, 375 (M+H<sup>+</sup>).

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



30

- Una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (100 mg, 0,269 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (92 mg, 0,323 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 mg, 0,804 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,027 mmol) en dioxano (10 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se calentó a 85 °C durante 1,5 h y despues se enfrió a TA. Despues del tratamiento de extracción con DCM (30 ml), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por TLC prep. (EP/EtOAc 1:1) dio el compuesto del título (35 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,35 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,31-0,28 (m, 1H), 0,22-0,20 (m, 1H), 0,03-0,00 (m, 2H). CLEM: 452 (M+H<sup>+</sup>).

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

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

45



Una mezcla de 4-bromo-2,6-dinitroanilina (5,5 g, 21,2 mmol) y  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  (10,5 ml, 21,2 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. La TLC mostró el consumo completo del material de partida. Se añadió  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  adicional (10,5 ml, 21,2 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 1 h más. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (PE/DCM = 1:1) para dar el compuesto del título (2,5 g, 51 %) en forma de un sólido de color rojo. CLEM: 230, 232 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ).

Etapa 2: 6-bromo-4-nitro-1H-benzoimidazol



10

A una suspensión del compuesto del título de la etapa 1 (500 mg, 2,2 mmol) en HCl 4 M (5 ml, 17 mmol) se le añadió ácido fórmico (230 mg, 4,4 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 1,5 h y después se enfrió a TA. Se añadió agua y la neutralización con  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado dio un precipitado que se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (510 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11,0 (s, 1H), 8,53 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H). CLEM: 240, 242 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ).

Etapa 3: 1-bencil-6-bromo-4-nitrobenzoimidazol

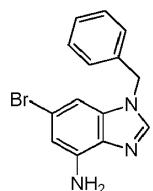


20

Una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (400 mg, 1,57 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (325 mg, 2,36 mmol) y bromometilbenceno (322 mg, 1,88 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) que después, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (480 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,62 (s a, 1H), 8,31 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,14 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 5,62 (s, 2H).

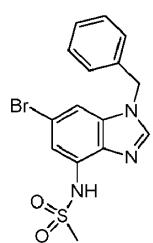
Etapa 4: 1-bencil-6-bromobenzoimidazol-4-amina

30



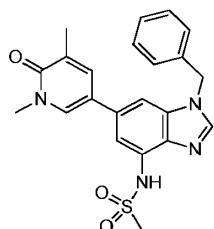
Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (320 mg, 0,97 mmol), acetilacetato de vanadilo (11 mg, 3 %) y Pt/C (33 mg, 10 %) en THF (10 ml) en atmósfera de  $\text{H}_2$  se agitó a TA durante una noche. Los componentes insolubles se retiraron por filtración, se lavaron con THF y los filtrados combinados/lavados se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (260 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 6,81 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 5,61 (s a, 2H), 5,36 (s, 2H). CLEM: 302, 304 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

40 Etapa 5: N-(1-bencil-6-bromobenzoimidazol-4-il)metanosulfonamida



El compuesto del título de la etapa 4 (325 mg, 1,08 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) a 0 °C y se añadió TEA (1,1 g, 10,7 mmol) seguido de MsCl (616 mg, 5,4 mmol). La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo (producto disulfonilado) (500 mg) se suspendió en THF (10 ml) y se añadió NaOH 3 M (2 ml). La mezcla se calentó a 45 °C durante 0,5 h. Después de enfriar a TA, la adición de agua y el tratamiento de extracción con EtOAc (50 ml \* 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (350 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 380, 382 (M+H<sup>+</sup>).

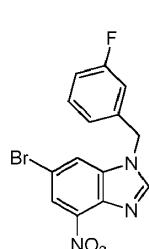
10 Etapa 6: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



15 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 5 (100 mg, 0,26 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (79 mg, 0,32 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (108 mg, 0,78 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0,026 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (9 ml/ 3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó a 85 °C durante 2 h. Se enfrió a TA y se filtró, el filtrado se repartió entre agua y EtOAc (50 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (19 mg, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 5H), 5,56 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).  
20 CLEM: 423 (M+H<sup>+</sup>).

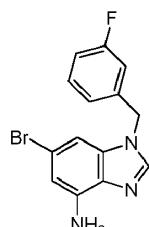
Ejemplo 32: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

25 Etapa 1: 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-nitrobenzoimidazol



30 Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 31, etapa 2 (1,1 g, 4,56 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (944 mg, 6,84 mmol) y 3-(bromometil)-1-fluorobenceno (1,04 g, 5,48 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml \* 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (1,1 g, 69 %) en forma de un sólido de color rojo. CLEM: 350, 352 (M+H<sup>+</sup>).

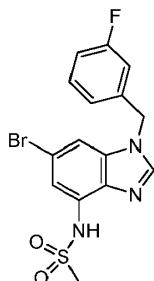
35 Etapa 2: 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]benzoimidazol-4-amina



40 El compuesto del título de la etapa 1 (1,1 g, 3,14 mmol) se suspendió en MeOH (18 ml) y se añadieron NH<sub>4</sub>Cl (6 ml) acuoso saturado y Fe (880 mg, 15,7 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1 h, se filtró y el filtrado se repartió entre agua y DCM (40 ml \* 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (850 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo.

CLEM: 320, 322 ( $M+H^+$ ).

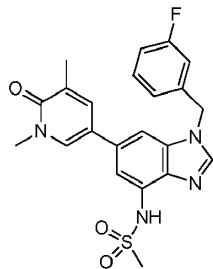
Etapa 3: N-[6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



5

El compuesto del título de la etapa 2 (400 mg, 1,25 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) a 0 °C, se añadieron TEA (1,26 g, 12,5 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (713 mg, 6,25 mmol). La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo (producto disulfonilado) (700 mg) se suspendió en THF (10 ml) y se añadió NaOH 3 M (2 ml). La mezcla se calentó a 45 °C durante 0,5 h. Después de enfriar a TA, la adición de agua y el tratamiento de extracción con EtOAc (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (300 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,90 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,65 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). CLEM: 398, 400 ( $M+H^+$ ).

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



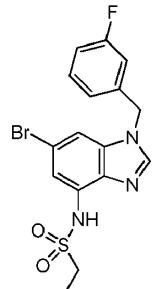
20

Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (100 mg, 0,25 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (75 mg, 0,30 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (104 mg, 0,75 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (19,0 mg, 0,025 mmol) en dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (9 ml/ 3 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h. Después de filtrar, el filtrado se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por TLC prep. (EtOAc) dio el compuesto del título (19 mg, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 4H), 5,55 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). CLEM: 441 ( $M+H^+$ ).

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

30

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

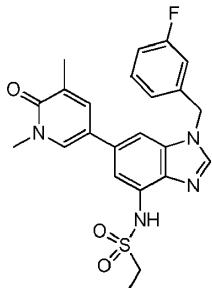


35 El compuesto del título del Ejemplo 32, etapa 2 (450 mg, 1,41 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) a 0 °C y se añadieron trietilamina (1,42 g, 14,1 mmol) seguido de cloruro de etanosulfonilo (906 mg, 7,05 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con DCM (50 ml x 3), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo (producto disulfonilado) se suspendió en THF (10 ml) y se añadió una solución 3 M de NaOH

(2,5 ml). La mezcla se calentó a 45 °C durante 0,5 h. Después de enfriar a TA, la adición de agua y el tratamiento de extracción con EtOAc (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (410 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 412, 414 (M+H<sup>+</sup>).

5

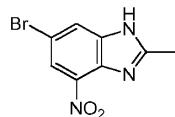
Etapa 2: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]benzoimidazol-4-il]etanosulfonamida



- 10 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (150 mg, 0,36 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (108 mg, 0,44 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (149 mg, 1,08 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (26,0 mg, 0,036 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (12 ml/ 4 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h. Después de filtrar, el filtrado se repartió entre EtOAc y agua. Después del tratamiento con EtOAc (25 ml \* 3), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por TLC prep. (EtOAc) para dar el compuesto del título (28 mg, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,64 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24-7,11 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CLEM: 455 (M+H<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 34: N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

20

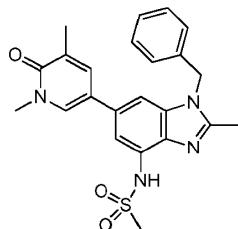
Etapa 1: 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzoimidazol



- 25 A una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 31, etapa 1 (500 mg, 2,2 mmol) en HCl 5 M (1,1 ml, 5,5 mmol) se le añadió pentano -2,4- (230 mg, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 h. Después de enfriarse, se añadió agua y la mezcla se neutralizó con NH<sub>4</sub>OH concentrado. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (540 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 255, 257 (M+H<sup>+</sup>).

30

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



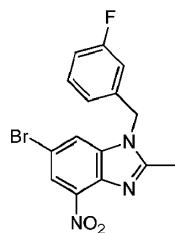
- 35 El compuesto del título de la etapa 1 se sometió para el compuesto del título del Ejemplo 31, etapa 2 en el Ejemplo 31, etapa 3. Se llevó a cabo una síntesis de cuatro etapas de una manera similar a la del Ejemplo 31, etapas 3-6 para dar el compuesto del título (25 mg, 10 % para 4 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,59 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). CLEM: 437 (M+H<sup>+</sup>).

40

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

Etapa 1: 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metil-4-nitrobenzoimidazol

45

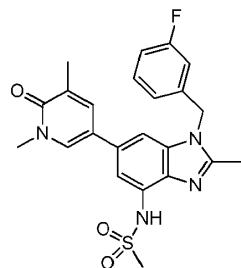


Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 34, etapa 1 (700 mg, 2,75 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (570 mg, 4,13 mmol) y 3-(bromometil)-1-fluorobenceno (627 mg, 3,3 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de

5 reacción se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para dar el compuesto del título (350 mg, 35 %) en forma de un sólido de color rojo.

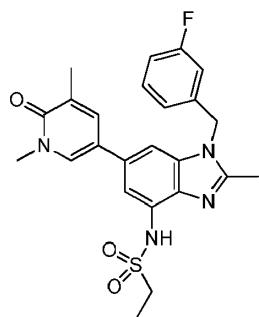
10 CLEM: 364, 366 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 2: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)methyl]-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



15 El compuesto del título de la etapa 1 se sometió para el compuesto del título del Ejemplo 32, etapa 1 en el Ejemplo 32, etapa 2. Se llevó a cabo una síntesis de tres etapas de una manera similar a la del Ejemplo 32, etapas 2-4 para dar el compuesto del título (19 mg, 10 % para 3 etapas) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,59 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). CLEM: 455 (M+H<sup>+</sup>).

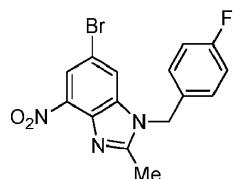
Ejemplo 36: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)methyl]-2-metilbenzoimidazol-4-il]etanosulfonamida



25 El compuesto del título (26 mg) se preparó de una manera similar al Ejemplo 35 excepto que se sustituyó cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,57 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 469 (M+H<sup>+</sup>).

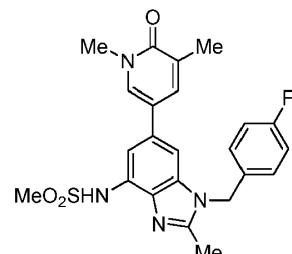
Ejemplo 37: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)methyl]-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

35 Etapa 1: 6-bromo-1-[(4-fluorofenil)methyl]-2-metil-4-nitrobenzoimidazol



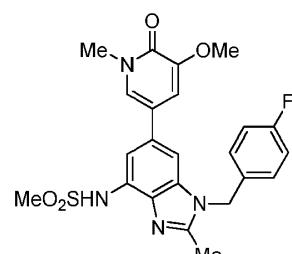
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 3, sustituyendo 6-bromo-4-nitro-1H-benzoimidazol por 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzoimidazol y bromometilbenceno por 1-(bromometil)-4-fluorobenceno. CLEM: 364; 366 (M+H<sup>+</sup>).  
5

Etapa 2: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)methyl]-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



10 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, etapas 2 a 4, sustituyendo 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)methyl]-4-nitrobenzoimidazol por 6-bromo-1-[(4-fluorofenil)methyl]-2-metil-4-nitrobenzoimidazol en la etapa 2. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 5H), 5,51 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). CLEM: 455 (M+H<sup>+</sup>).  
15

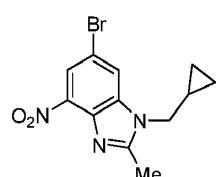
Ejemplo 38: N-[1-[(4-fluorofenil)methyl]-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 37 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa de acoplamiento de Suzuki. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,48 (s, 1H), 7,10-7,03 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). CLEM: 471 (M+H<sup>+</sup>).  
25

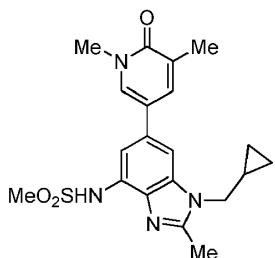
Ejemplo 39: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

Etapa 1: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-4-nitrobenzoimidazol



30 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 3, sustituyendo 6-bromo-4-nitro-1H-benzoimidazol por 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzoimidazol y bromometilbenceno por bromometilciclopropano. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,21 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,25-1,19 (m, 1H), 0,71-0,65 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 2H).  
35

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

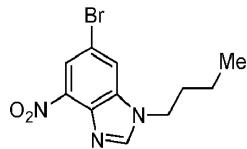


El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, etapas 2 a 4, sustituyendo 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metyl]-4-nitrobenzoimidazol por 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-4-nitrobenzoimidazol en la etapa 2.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,05 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,27-1,24 (m, 1H), 0,68-0,66 (m, 2H), 0,44-0,42 (m, 2H). CLEM: 401 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

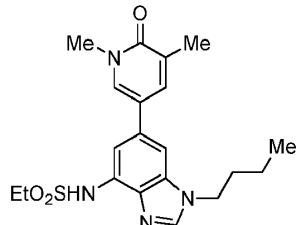
Ejemplo 40: N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) benzoimidazol-4-il]etanosulfonamida

- 10 Etapa 1: 6-bromo-1-butil-4-nitrobenzoimidazol



- 15 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 3, sustituyendo bromometilbenceno por 1-bromobutano. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 4,35 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

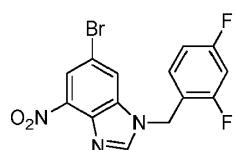
Etapa 2: N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il) benzoimidazol-4-il]etanosulfonamida



- 20  
25 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, etapas 2 a 4, sustituyendo 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metyl]-4-nitrobenzoimidazol por 6-bromo-1-butil-4-nitrobenzoimidazol en la etapa 2 y cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo en la etapa 3. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,25-4,30 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,79-1,84 (m, 2H), 1,18-1,33 (m, 5H), 0,89-0,94 (m, 3H). CLEM: 403 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

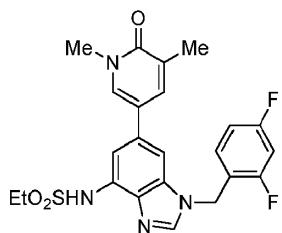
Ejemplo 41: N-[1-[(2,4-difluorofenil)metyl]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzoimidazol-4-il]etanosulfonamida

- 30 Etapa 1: 6-bromo-1-[(2,4-difluorofenil)metyl]-4-nitrobenzoimidazol



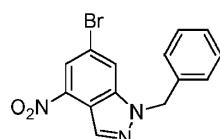
- 35 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 3, sustituyendo bromometilbenceno por 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno. CLEM: 368; 370 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Etapa 2: N-[1-[(2,4-difluorofenil)metyl]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzoimidazol-4-il]etanosulfonamida



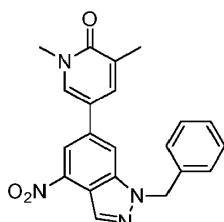
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, etapas 2 a 4, sustituyendo 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-nitrobenzoimidazol por 6-bromo-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-nitrobenzoimidazol en la etapa 2 y cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo en la etapa 3. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,90-6,92 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,19 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,38 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM: 473 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

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



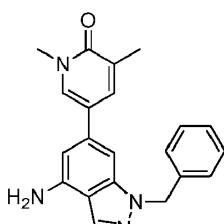
A una mezcla de 6-bromo-4-nitro-1H-indazol (500 mg, 2 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (50 mg, 2 mmol) en una porción a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y después se añadió BnBr (354 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después de este tiempo, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 25:1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,65 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 8,27 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,21-7,42 (m, 5 H), 5,66 (s, 2 H). CLEM: 332,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Etapa 2: 5-(1-benyl-4-nitroindazol-6-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



A una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (100 mg, 301 umol) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (90 mg, 361 umol) en 1,4-dioxano (5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 ml) a 25 °C se le añadieron  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (127 mg, 602 umol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (11 mg, 15 umol) en una porción en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. Después de enfriar a TA, los contenidos de la reacción se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1~1:1) seguido por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,67 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,21-7,35 (m, 5 H), 5,73 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,26 (s, 3H).

Etapa 3: 5-(4-amino-1-benylindazol-6-il)-1,3-dimethylpyridin-2-ona

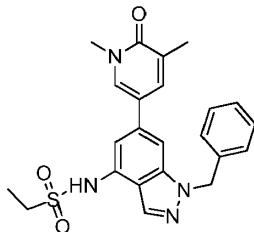


A una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (50 mg, 134  $\mu\text{mol}$ ) en EtOH (2 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) a TA se le añadieron NH<sub>4</sub>Cl (36 mg, 667  $\mu\text{mol}$ ) y Fe (37 mg, 667  $\mu\text{mol}$ ) en una porción en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a

90 °C durante 1 h. Despues se enfrió a TA, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: 345,1 (M+H)<sup>+</sup>.

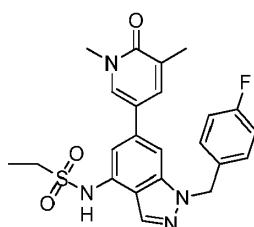
5

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



- 10 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (100 mg, 290 µmol) y cloruro de etanosulfonilo (74 mg, 580 µmol) en piridina (2 ml) se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (18,8 mg, rendimiento del 16 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 4H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,22 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
- 15 CLEM: 437,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

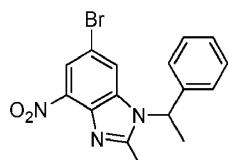


- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 42 sustituyendo bromometilbenceno por 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en la etapa 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,14 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,22 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 455,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

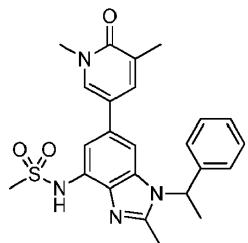
Etapa 1: 6-bromo-2-metil-4-nitro-1-(1-feniletil)benzoimidazol

30



- 35 Los compuestos del título se prepararon de una manera similar al Ejemplo 31, etapa 3, sustituyendo 6-bromo-4-nitro-1H-benzoimidazol de 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzoimidazol y bromometilbenceno por 1-bromoetilbenceno. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46-7,25 (m, 5H), 6,12 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM: 360; 362 (M+H)<sup>+</sup>.

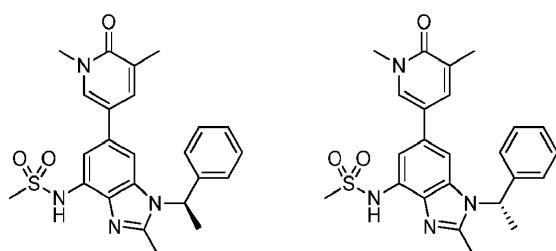
Etapa 2: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, etapas 2 a 4, sustituyendo 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metyl]-4-nitrobenzoimidazol por 6-bromo-2-metil-4-nitro-1-(1-feniletil)benzoimidazol en la etapa 2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,50 (a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,02 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3: N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-[(1S)-(1-feniletil)]benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida y N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-[(1R)-(1-feniletil)]benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida.

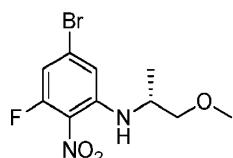
10



El compuesto del título de la Etapa 2 se sometió a separación HPLC de fase quiral (Chiralcelpak IB, 250 mm \* 4,6 mm 5 um; MeOH : EtOH = 50 : 50; Flujo: 1,0 ml/min) para proporcionar sus dos enantiómeros: Ejemplo 44 (Tr = 5,454 min) y Ejemplo 45 (Tr = 7,487 min). La configuración absoluta se ha asignado de forma aleatoria.

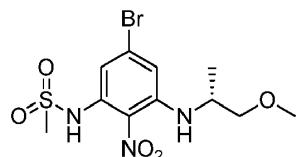
Ejemplo 46: N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-il)-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

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



A una solución de (2R)-1-metoxipropan-2-amino (638 mg, 5,1 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió t-BuOK (1,08 g, 9,7 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno (1,1 g, 4,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 2 h. Después se diluyó con agua (40 ml) y DCM (40 ml). La mezcla se acidificó a pH<6 mediante la adición de AcOH. La capa orgánica se separó y el acuoso se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 30:1 a 20:1) para dar el compuesto del título (600 mg, 43 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM: 307; 309 (M+H)<sup>+</sup>.

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



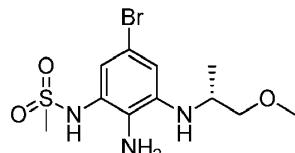
A una solución de metanosulfonamida (280 mg, 2,95 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió t-BuOK (307 mg, 2,74 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 5-bromo-3-fluoro-N-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-nitroanilina (600 mg, 1,96 mmol) y la reacción se calentó a 30 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) seguido de la adición gota a gota de AcOH a pH< 6 y la extracción con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 20:1) para dar el compuesto del título (400 mg, 54 %) en forma de un sólido de color

pardo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,82 (s, 1H), 7,07 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 6,86 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 6,80 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,40 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,14 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H).

CLEM: 382; 384 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

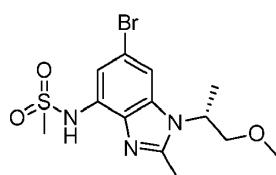
5

Etapa 3: N-[2-amino-5-bromo-3-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]amino] fenil]metano sulfonamida



10 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, etapa 2, sustituyendo 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)methyl]-4-nitrobenzoimidazol por el compuesto del título de la etapa 2. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,83 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,44 (d,  $J$  = 3,3 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,24 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 3H). CLEM: 352; 354 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

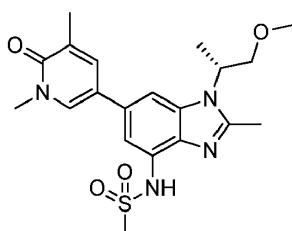
15 Etapa 4: N-[6-bromo-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



20 A una suspensión del compuesto del título de la etapa 3 (80 mg, 0,23 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió HCl 5 M (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a refluo seguido de la adición de pentano-2,4-diona (0,17 ml, 0,46 mmol) en una porción. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a TA y se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (74 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 376; 378 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

25

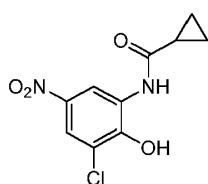
Etapa 5: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-methylbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



30 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 6, sustituyendo N-(1-bencil-6-bromobenzoimidazol-4-il)metanosulfonamida por el compuesto del título de la etapa 4. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,47 (a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,86-4,72 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,20 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,58 (d,  $J$  = 7,2 Hz). CLEM: 419 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

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

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



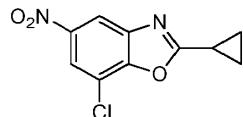
40

Una solución de 2-amino-6-cloro-4-nitrofenol (1,88 g, 10 mmol) en una mezcla de piridina (80 ml) y DCM (20 ml) agitada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de ciclopropanocarbonilo (904 ul, 10 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se dejó calentar gradualmente a ta. Después de agitarse durante 12 h, la mezcla se

trató con agua (20 ml) y después se concentró hasta casi sequedad al vacío. La mezcla resultante se trató con más agua (80 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. La suspensión resultante se filtró; la torta de filtro se lavó con agua (50 ml) y hexanos (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,38 g, 99 %) en forma de un sólido de color castaño.

5

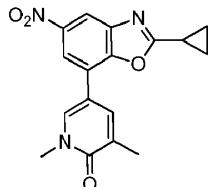
Etapa 2: 7-cloro-2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol



- 10 Una mezcla de N-(3-cloro-2-hidroxi-5-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida (2,38 g, 9,3 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridino (466 mg, 1,9 mmol) suspendido en xileno (62 ml) se calentó a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con MeOH (~ 10 ml). El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución (ac.) saturada de bicarbonato, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (0 al 10 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (711 mg, 98 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 239.
- 15

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

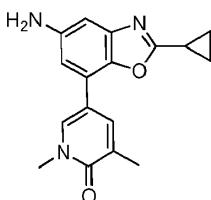
20



- 25 Una mezcla de 7-cloro-2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol (91 mg, 0,38 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (108 mg, 0,44 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(247 mg, 1,1 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17 mg, 5 %) y S-Phos (16 mg, 10 %) en dioxano (2,4 ml) y H<sub>2</sub>O (120 ul) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El vial cerrado herméticamente se agitó a 80 °C durante 180 min. Después de la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite, el lecho de celite se lavó con EtOAc (35 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 57 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 326.
- 30

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

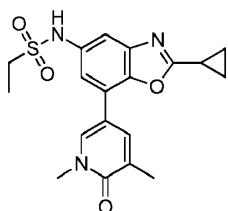
35



- Una solución de 5-(2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona (71 mg, 0,22 mmol) en una mezcla de THF (770 ul), MeOH (770 ul), y agua (260 ul) se trató con hierro (62 mg, 1,1 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (30 mg, 0,55 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a t<sub>a</sub>, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite; el filtrado se repartió entre agua y EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (55 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 296.
- 40

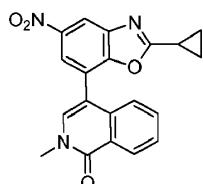
Etapa 5: N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida

45



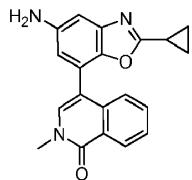
Se añadió cloruro de etilsulfonilo (18 ul, 0,19 mmol) a una solución de 5-(5-amino-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona (55 mg, 0,19 mmol) y piridina (61 ul, 0,57 mmol) en DCM (1 ml) agitado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a ta. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se trató con HCl 1 N (2 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución (ac.) saturada de bicarbonato, se secó sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 56 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,13 - 1,24 (m, 7 H) 2,07 - 2,15 (m, 3 H) 2,26 - 2,36 (m, 1 H) 3,03-3,14 (m, 2 H) 3,53 - 3,59 (m, 3 H) 7,23 - 7,28 (m, 1 H) 7,32 - 7,36 (m, 1 H) 7,68 - 7,76 (m, 1 H) 8,09 (m, 1 H) 9,67 - 9,85 (s a, 1 H). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 388.

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



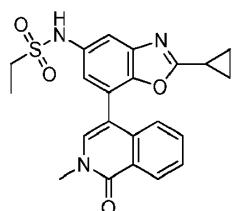
Una mezcla de 7-cloro-2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol (70 mg, 0,31 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,35 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (202 mg, 0,93 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14 mg, 5 %) y S-Phos (13 mg, 10 %) en dioxano (2,0 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ul) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El vial cerrado herméticamente se agitó a 85 °C durante 12 h. Después de la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite, el lecho de celite se lavó con EtOAc (25 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 65 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 362.

Etapa 2: 4-(5-amino-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona  
30



Una solución de 4-(2-ciclopropil-5-nitro-1,3-benzoxazol-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona (73 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de THF (700 ul), MeOH (700 ul), y agua (266 ul) se trató con hierro (57 mg, 1,0 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (22 mg, 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite; el filtrado se repartió entre agua y EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (58 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 332.

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



Se añadió cloruro de etilsulfonilo (170 ul, 1,8 mmol) a una solución de 4-(5-amino-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona (440 mg, 1,8 mmol) y piridina (725 ul) en DCM (4,5 ml) agitado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h: la mezcla se trató con HCl 1 N (5 ml) y se extrajo con DCM (3 X 50 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución (ac.) saturada de bicarbonato, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 71 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,99 - 1,07 (m, 2 H) 1,07 - 1,17 (m, 2 H) 1,18 - 1,27 (m, 3 H) 2,15 - 2,27 (m, 1 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 3,56 - 3,65 (m, 3 H) 7,15 - 7,25 (m, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 1 H) 7,53 - 7,62 (m, 1 H) 7,65 - 7,77 (m, 2 H) 8,31 - 8,41 (m, 1 H) 9,83 - 9,94 (s a, 1 H). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 424.

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

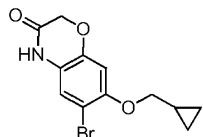
Etapa 1: 6-bromo-7-hidroxi-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

15



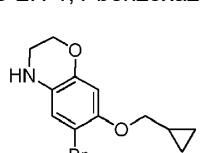
Una solución de 7-hidroxi-4H-1,4-benzoxazin-3-ona (165 mg, 1 mmol) en ácido acético (5,6 ml) se agitó en la oscuridad a 10 °C se trató con una solución de Br<sub>2</sub> (168 mg, 1,05 mmol) en ácido acético (1 ml) gota a gota durante 20 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a ta. Después de 90 min, la mezcla se trató con tiosulfato sódico al 10 % (ac.) (3 ml). Después de la mezcla se concentró al vacío, el residuo resultante se trató con agua, se sonicó durante 3 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (243 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 246.

25 Etapa 2: 6-bromo-7-(ciclopropilmethoxy)-4H-1,4-benzoxazin-3-ona



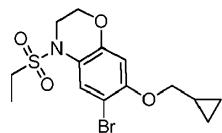
30 Una solución de 6-bromo-7-hidroxi-4H-1,4-benzoxazin-3-ona (243 mg, 0,99 mmol) en DMF (4 ml) agitada a 0 °C, se trató K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (152 mg, 1,09 mmol). Después de 15 min la mezcla de reacción se trató con bromometilciclopropano (165 ul, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a ta. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (232 mg, 78 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 299.

35 Etapa 3: 6-bromo-7-(ciclopropilmethoxy)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina



40 Una solución de borano en THF (1,0 M, 1,2 ml, 1,2 mmol) se añadió a una solución enfriada con hielo de 6-bromo-7-(ciclopropilmethoxy)-4H-1,4-benzoxazin-3-ona (230 mg, 0,77 mmol) en THF (5 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 30 min, el matraz se equipó con un condensador de refluxo y se calentó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaOH 1 N (2 ml). Despues de la mezcla se agitó durante 15 min, se diluyó con agua (5 ml) y se evaporó para retirar THF. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (5 ml) y NaOH 0,5 N (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (10 al 90 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (219 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 285.

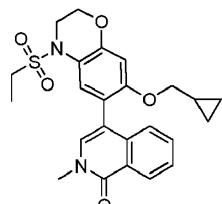
50 Etapa 4: 6-bromo-7-(ciclopropilmethoxy)-4-ethylsulfonyl-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina



Se añadió cloruro de etilsulfonilo (94  $\mu$ l, 0,96 mmol) a una solución de 6-bromo-7-(ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (219 mg, 0,77 mmol) y piridina (310  $\mu$ l) en DCM (4 ml) agitado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno.

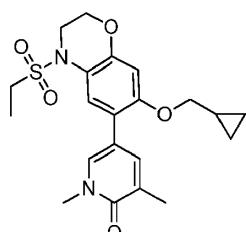
- 5 Despues de la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 12 h, se trató con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución (ac.) saturada de bicarbonato, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (10 al 50 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (277 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 377.

- 10 Etapa 5: 4-[7-(cyclopropylmethoxy)-4-ethylsulfonyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-6-il]-2-methylisoquinolin-1-one



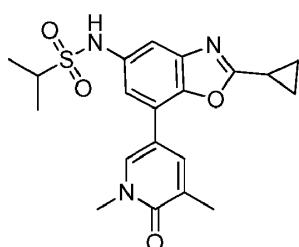
- 15 Una mezcla de 6-bromo-7-(ciclopropilmetoxi)-4-ethylsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina (100 mg, 0,27 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (76 mg, 0,27 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(145 mg, 0,66 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(19 mg, 10 %) en dioxano/H<sub>2</sub>O (1,6 ml/177  $\mu$ l) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El vial cerrado herméticamente se agitó a 77 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 48 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,02 - 0,11 (m, 4 H) 0,18 - 0,39 (m, 2 H) 0,80 - 0,95 (m, 1 H) 1,14 - 1,29 (m, 3 H) 3,51 - 3,61 (m, 3 H) 3,64 - 3,96 (m, 4 H) 4,25 - 4,37 (m, 2 H) 6,60 - 6,75 (m, 1 H) 7,14 - 7,25 (m, 1 H) 7,34 - 7,43 (m, 2 H) 7,43 - 7,56 (m, 1 H) 7,56 - 7,70 (m, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 1 H). CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 455.

- 25 Ejemplo 50: 5-[7-(cyclopropylmethoxy)-4-ethylsulfonil-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



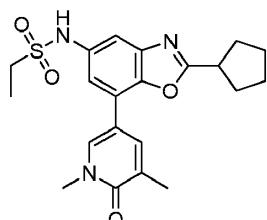
- 30 El compuesto del título (44 mg, 43 %) se preparó en forma de un sólido de color castaño de una manera similar a la etapa 5 del Ejemplo 49 excepto que se sustituyó 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,25 - 0,35 (m, 2 H) 0,47 - 0,57 (m, 2 H) 1,09-1,27 (m, 4 H) 2,00 - 2,07 (m, 3 H) 3,27 - 3,39 (m, 2 H) 3,44 - 3,52 (m, 3 H) 3,72 - 3,87 (m, 4 H) 4,21-4,32 (m, 2 H) 6,55 - 6,63 (m, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H). CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 419.

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



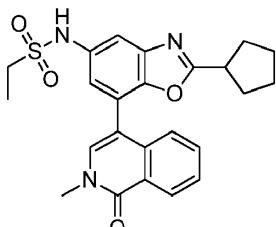
El compuesto del título (53 mg) se preparó en forma de un sólido de color castaño de una manera similar a la etapa 5 del Ejemplo 47 excepto que se sustituyó cloruro de etilsulfonilo por cloruro de propano-2-sulfonilo. CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 402.

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



10 El compuesto del título (16 mg) se preparó en forma de un sólido de color castaño de una manera similar al Ejemplo 47 excepto que se sustituyó cloruro de ciclopropanocarbonilo por cloruro de ciclopentanocarbonilo en la etapa 1. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 - 1,24 (m, 3 H) 1,61 - 1,82 (m, 4 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,04 - 2,16 (m, 5 H) 3,05 - 3,13 (m, 2 H) 3,40 - 3,50 (m, 1 H) 3,55 - 3,59 (m, 3 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 1 H) 7,72 - 7,76 (m, 1 H) 8,07 - 8,12 (m, 1 H) 9,61 - 9,93 (m, 1 H). CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 416.

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



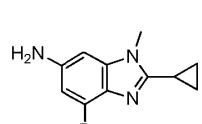
20 El compuesto del título (42 mg) se preparó en forma de un sólido de color castaño de una manera similar al Ejemplo 47 excepto que se sustituyó cloruro de ciclopropanocarbonilo por cloruro de ciclopentanocarbonilo en la etapa 1 y se sustituyó 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona en la etapa 3. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 - 1,29 (m, 3 H) 1,54 - 1,74 (m, 4 H) 1,79 - 1,93 (m, 2 H) 1,94 - 2,06 (m, 2 H) 3,08 - 3,19 (m, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 7,55 - 7,62 (m, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,31 - 8,39 (m, 1 H) 9,86 - 9,94 (s a, 1 H). CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 452.

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

Etapa 1: 4-bromo-2-ciclopropil-1-metil-6-nitrobenzoimidazol

30 Una mezcla de 4-bromo-2-ciclopropil-6-nitro-1H-benzoimidazol (732 mg, 2,6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,07 g, 7,8 mmol) agitada a t a en DMF (8,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con Mel (517 mg, 3,6 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 30 min antes de agitarse a t a durante 13 h. La mezcla de reacción se trató agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (10 al 100 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 85 %) en forma de un sólido de color rojo. CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 297.

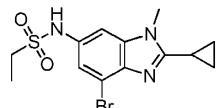
40 Etapa 2: 7-bromo-2-ciclopropil-3-metilbenzoimidazol-5-amina



45 Se disolvió 4-bromo-2-ciclopropil-1-metil-6-nitrobenzoimidazol (317 mg, 1,07 mmol) en una mezcla de THF (3 ml),

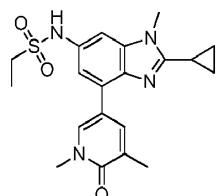
MeOH (3 ml), y agua (1,1 ml) y se trató con hierro (181 mg, 5,4 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (144 mg, 2,7 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. Después de enfriar a t/a, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite; el filtrado se repartió entre agua y EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentraron para dar el compuesto del título (260 mg, 91 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 266.

5 Etapa 3: N-(7-bromo-2-ciclopropil-3-metilbenzoimidazol-5-il)etanosulfonamida



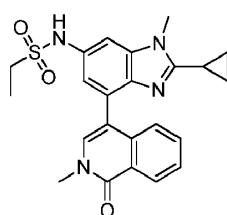
10 Se añadió cloruro de etilsulfonilo (111 µl, 1,2 mmol) a una solución de 7-bromo-2-ciclopropil-3-metilbenzoimidazol-5-amina (260 mg, 0,98 mmol) y piridina (500 µl) en DCM (5 ml) agitado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la mezcla se dejó calentar a t/a y se agitó durante 12 h, se trató con HCl 1 N (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución (ac.) saturada de bicarbonato, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 al 70 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (279 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 359.

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



25 Una mezcla de N-(7-bromo-2-ciclopropil-3-metilbenzoimidazol-5-il)etanosulfonamida (60 mg, 0,17 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (41 mg, 0,17 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(91 mg, 0,42 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg, 10 %) en dioxano/H<sub>2</sub>O (1 ml/120 µl) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. El vial cerrado herméticamente se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 401.

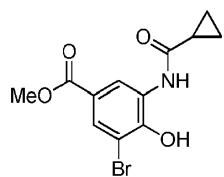
30 Ejemplo 55: N-[2-ciclopropil-3-metil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzoimidazol-5-il]etanosulfonamida



35 El compuesto del título (42 mg, 59 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco de una manera similar a la etapa 4 del Ejemplo 54 excepto que se sustituyó 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,76 - 0,88 (m, 2 H) 0,92 - 1,03 (m, 2 H) 1,18 - 1,27 (m, 3 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 3,05 - 3,16 (m, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,33 - 7,37 (m, 1 H) 7,52 (s, 3 H) 8,29 - 8,35 (m, 1 H) 9,64 - 9,75 (m, 1 H). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 437.

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

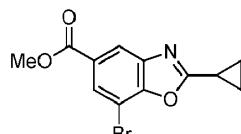
45 Etapa 1: 3-bromo-5-(ciclopropanocarbonilamino)-4-hidroxibenzoato de metilo



El compuesto del título (690 mg, 92 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo claro de una manera similar a la etapa 1 del Ejemplo 47 excepto que se sustituyó 2-amino-6-cloro-4-nitrofenol por 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 315.

5

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

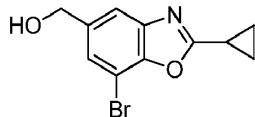


10

El compuesto del título (410 mg, 63 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco de una manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 47 excepto que se sustituyó N-(3-cloro-2-hidroxi-5-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida por 3-bromo-5-(ciclopropanocarbonilamino)-4-hidroxibenzoato de metilo. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 297.

15

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



Una solución de DIBAL en hexanos (1,0 M, 3,4 ml, 3,4 mmol) se añadió gota a gota durante 7 min a una solución enfriada por hielo de 7-bromo-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (404 mg, 1,36 mmol) en THF (6,8 ml). Después de 15 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 12 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución saturada acuosa de tartrato de sodio y potasio (8 ml). Después de la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, se diluyó con agua (5 ml) y se evaporó para retirar THF. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 al 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 68 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 269.

20

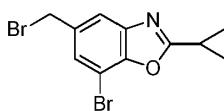
Una solución de DIBAL en hexanos (1,0 M, 3,4 ml, 3,4 mmol) se añadió gota a gota durante 7 min a una solución enfriada por hielo de 7-bromo-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (404 mg, 1,36 mmol) en THF (6,8 ml). Después de 15 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 12 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución saturada acuosa de tartrato de sodio y potasio (8 ml). Después de la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, se diluyó con agua (5 ml) y se evaporó para retirar THF. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 al 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 68 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 269.

25

Una solución de DIBAL en hexanos (1,0 M, 3,4 ml, 3,4 mmol) se añadió gota a gota durante 7 min a una solución enfriada por hielo de 7-bromo-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (404 mg, 1,36 mmol) en THF (6,8 ml). Después de 15 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 12 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución saturada acuosa de tartrato de sodio y potasio (8 ml). Después de la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, se diluyó con agua (5 ml) y se evaporó para retirar THF. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 al 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 68 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 269.

30

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

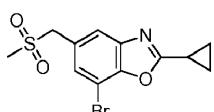


35

Una solución 0,15 M de (7-bromo-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-il)metanol (248 mg, 0,93 mmol) en DCM agitada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se trató con PBr<sub>3</sub> (87 µl, 0,93 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (10 al 100 %) en hexanos para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 46 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 332.

40

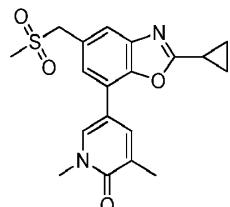
Etapa 5: 7-bromo-2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmethyl)-1,3-benzoxazol



Una solución 0,4 M de 7-bromo-5-(bromometil)-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol (32 mg, 0,1 mmol) en DMF (20 ml) agitada a ta en una atmósfera de nitrógeno, se trató con metanosulfonato sódico (85 %, 40 mg, 0,4 mmol). Después de la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h, se agitó a TA durante 48 h. La mezcla se trató con agua (3 ml), se sonicó durante 2 min y se filtró; la torta de filtro se lavó con agua (5 ml) y hexanos (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar

el compuesto del título (30 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 331.

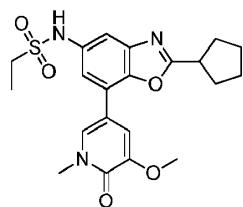
Etapa 6: 5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



5

Una mezcla de 7-bromo-2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol (30 mg, 0,1 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (22 mg, 0,1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50 mg, 0,25 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 10 %) en dioxano/H<sub>2</sub>O (600  $\mu$ l/50  $\mu$ l) se burbujeó con nitrógeno durante 7 min. El vial cerrado herméticamente se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite; el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera; la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color castaño. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (0 al 5 %) en DCM para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,78 - 0,94 (m, 4 H) 2,12 (s, 3 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 2,91 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 4,52 - 4,63 (m, 2 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H) 8,13 - 8,18 (m, 1 H). CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 373.

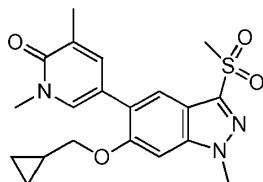
Ejemplo 57: N-[2-ciclopentil-7-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida



20

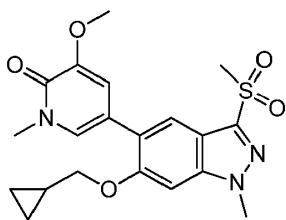
El compuesto del título (42 mg) se preparó en forma de un sólido de color rosa de una manera similar al Ejemplo 47 excepto que se sustituyó cloruro de ciclopropanocarbonilo por cloruro de ciclopentanocarbonilo en la etapa 1 y se substituyó 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,17 - 1,28 (m, 3 H) 1,60 - 1,83 (m, 4 H) 1,91 - 2,03 (m, 2 H) 2,05 - 2,18 (m, 2 H) 3,04 - 3,15 (m, 2 H) 3,40 - 3,51 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 7,18 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 9,71 - 9,85 (s a, 1 H). CLEM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 432.

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



35 Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 29, etapa 5 (40 mg, 0,11 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (33 mg, 0,13 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (46 mg, 0,33 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8 mg, 0,01 mmol) en dioxano (6 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a 85 °C durante 1 h, se enfrió, se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con DCM (35 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó usando TLC prep. (EP/EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título (21 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,29-1,24 (m, 1H), 0,61-0,56 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 2H). CLEM: 402 ( $M+H$ <sup>+</sup>).

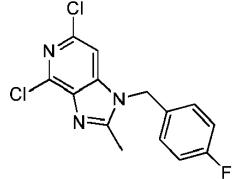
Ejemplo 59: 5-[6-(ciclopropilmethoxy)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 29, etapa 5 (48 mg, 0,13 mmol), 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (42 mg, 0,16 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56 mg, 0,41 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,01 mmol) en dioxano (6 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó usando TLC prep. (EtOAc) para dar el compuesto del título (26 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,37-1,31 (m, 1H), 0,73-0,71 (m, 2H), 0,43-0,42 (m, 2H). CLEM: 418 (M+H<sup>+</sup>).

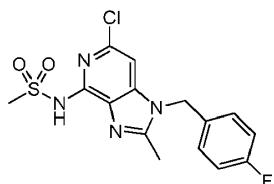
Ejemplo 60: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida

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



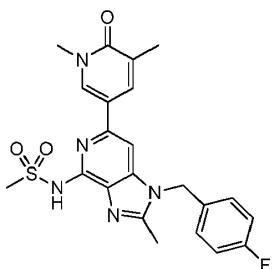
Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (400 mg, 1,99 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3,0 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (454 mg, 2,39 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y DCM (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml \* 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el compuesto del título (400 mg, 65 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,90 (s, 1H), 7,29-7,12 (m, 4H), 5,53 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). CLEM: 310, 312 (M+H<sup>+</sup>).

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



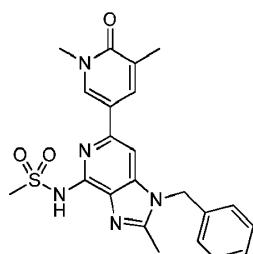
30 El compuesto del título de la etapa 1 (1,0 g, 3,2 mmol), metanosulfonamida (461 mg, 4,9 mmol) (AcO)<sub>2</sub>Pd (72 mg, 0,32 mmol), Xantphos (203 mg, 0,35 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,36 g, 4,16 mmol) en DMF (8 ml) se sometieron a microondas a 120 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 h. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y DCM (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el compuesto del título (318 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,10 (a, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26-7,17 (m, 4H), 5,49 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). CLEM: 369 (M+H<sup>+</sup>).

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



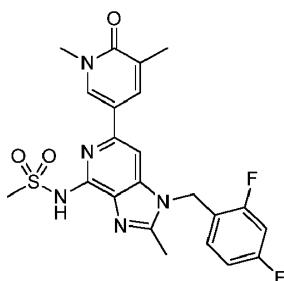
El compuesto del título de la etapa 2 (200 mg, 0,54 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (161 mg, 0,65 mmol), KOAc (159 mg, 1,62 mmol) y dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio (35 mg, 0,054 mmol) en DMF/H<sub>2</sub>O (5 ml/ 1,0 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentaron a 100 °C durante una noche, se enfriaron, se filtraron y el filtrado se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó usando TLC prep. (DCM:MeOH = 15:1) seguido de HPLC prep. para dar el compuesto del título (57 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,70 (a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,26-7,12 (m, 4H), 5,51 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). CLEM: 456 (M+H<sup>+</sup>).

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



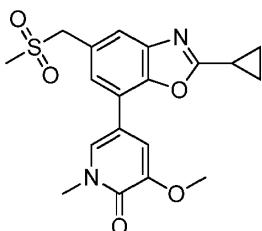
Una síntesis de tres etapas se realizó de una manera similar como el Ejemplo 60 excepto que se sustituyó bromuro de 4-fluorobencilo por bromuro de bencilo en la etapa 1. Después de la purificación, el compuesto del título (52 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento global del 2 % para las tres etapas. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,70 (a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36-7,12 (m, 5H), 5,53 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). CLEM: 438 (M+H<sup>+</sup>).

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



Una síntesis de tres etapas se realizó de una manera similar como el Ejemplo 60 excepto que se sustituyó bromuro de 4-fluorobencilo por bromuro de 2,4-difluorobencilo en la etapa 1. Después de la purificación, el compuesto del título (37 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento global del 1 % durante las tres etapas. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,66 (a, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39-6,92 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). CLEM: 474 (M+H<sup>+</sup>).

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

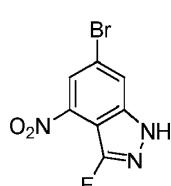


El compuesto del título (21 mg) se preparó en forma de un sólido de color blanco de una manera similar al Ejemplo 56 excepto que se sustituyó 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-metoxi-1-metil-5-

- 5 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 6. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 - 1,28 (m, 4 H) 2,30 - 2,42 (m, 1 H) 2,86 - 2,99 (s, 3 H) 3,53 - 3,64 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,46 - 4,67 (s, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,84 - 7,90 (m, 1 H). CLEM ( $\text{M}+\text{H})^+ = 389$ .

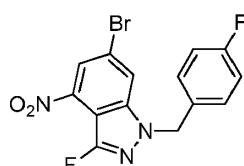
Ejemplo 64: N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorophenyl)methyl]indazol-4-il]metanosulfonamida

10 Etapa 1: 6-bromo-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol



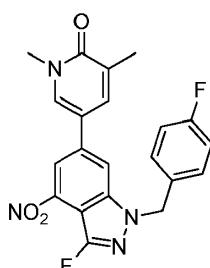
- 15 A una mezcla de 6-bromo-4-nitro-1H-indazol (3 g, 6,2 mmol) en ACN (30 ml) y CH<sub>3</sub>COOH (6 ml) se le añadió Selectfluor (8,76 g, 12,4 mmol) en una porción a 25 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 días. Se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=20:1) y HPLC preparativa hasta el compuesto del título (1,2 g, 37 %). RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8,22 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H).

20 Etapa 2: 6-bromo-3-fluoro-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-4-nitroindazol



- 25 Al compuesto del título de la etapa 1 (200 mg, 770  $\mu\text{mol}$ ) en THF (3 ml) se le añadió NaH (40 mg, 1000  $\mu\text{mol}$ ) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 10 min antes de la adición de 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno (190 mg, 1000  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. Despues, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=20:1) para dar el compuesto del título (220 mg, 78 %). RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8,16 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,06 (m, 2 H), 5,43 (s, 2 H).

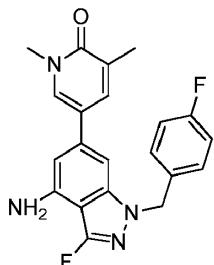
Etapa 3: 5-[3-fluoro-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-4-nitroindazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



- 35 A una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (110 mg, 300  $\mu\text{mol}$ ) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (97 mg, 390 umol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se le añadieron K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 600  $\mu\text{mol}$ ) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (11 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) en una porción en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. Despues de enfriar a TA, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=20:1) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 90 %) en forma

de un sólido de color amarillo. CLEM: 411 (M+H)<sup>+</sup>.

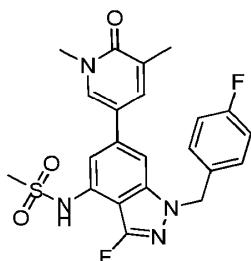
Etapa 4: 5-[4-amino-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-6-il]-1,3 -dimetilpiridin-2-ona



5

Al compuesto del título de la etapa 3 (110 mg, 268 umol) en EtOH (6 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se le añadieron NH<sub>4</sub>Cl (72 mg, 1,34 mmol) y Fe (75 mg, 1,34 mmol) en una porción en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se filtró, se basificó y se extrajo con DCM (30 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: 381,1 (M+H<sup>+</sup>).

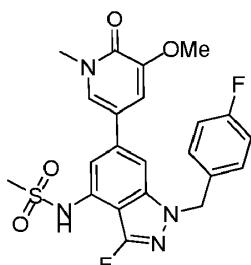
Etapa 5: N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]metanosulfonamida



15

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 17, etapa 4, sustituyendo 1-bencil-6-bromoindol-4-amina por 5-[4-amino-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,46 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,23-7,24 (m, 2 H), 7,01-7,06 (m, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H). CLEM: 459,0 (M+H<sup>+</sup>).

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

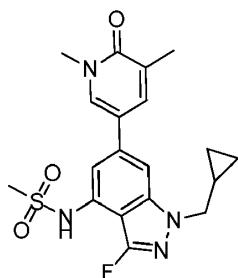


25

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 3. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,34 (s, 1 H), 7,25-7,27 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,06-7,08 (m, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H). CLEM: 475,1(M+H<sup>+</sup>).

30

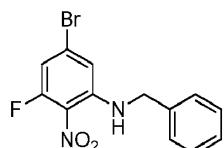
Ejemplo 66: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]metanosulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno por bromometilciclopropano en la etapa 2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,52 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,31 (m, 1H), 0,63 (m, 2H), 0,43 (m, 2H). CLEM: 405,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 67: 5-(3-bencil-2-metil-7-metilsulfonilbenzoimidazol-5-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona

10 Etapa 1: N-bencil-5-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina



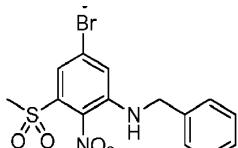
15 Una mezcla de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno (3,00 g, 12,6 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,7 g, 63 mmol) y bencilamina (1,35 g, 12,6 mmol) en THF (150 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y DCM (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:DCM = 5:1) para dar el compuesto del título (3,5 g, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 6,77 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,45 (d, J = 5,4 Hz, 2H). CLEM: 325; 327 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: N-bencil-5-bromo-3-metilsulfanil-2-nitroanilina



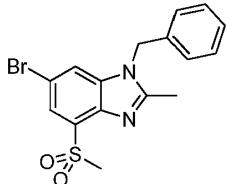
25 A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (750 mg, 2,3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió metanotiolato sódico (240 mg, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:DCM = 5:1) para dar el compuesto del título (300 mg, 37 %) en forma de un sólido. CLEM: 353; 355 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: N-bencil-5-bromo-3-metilsulfonil-2-nitroanilina



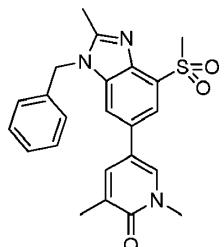
35 A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (750 mg, 2,1 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoibenzoico (1,65 mg, 9,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=30:1) para dar el compuesto del título (820 mg, 85 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 4,45 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H). CLEM: 402; 404 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

## Etapa 4: 1-bencil-6-bromo-2-metil-4-metilsulfonilbenzoimidazol



- 5 El compuesto del título de la etapa 3 (350 mg, 0,9 mmol) se suspendió en MeOH (30 ml) y una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Se añadió hierro (300 mg, 5,4 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 5M  
10 HCl (2 ml, 10 mmol) seguido de la adición 2,4-pantanodiona (753 mg, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA y la neutralización con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (260 mg, 76 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,64  
15 (s, 3H). CLEM: 379; 381 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 5: 5-(3-bencil-2-metil-7-metilsulfonilbenzoimidazol-5-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



- 20 El compuesto del título de la etapa 4 (100 mg, 0,26 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (90 mg, 0,36 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (108 mg, 0,78 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 mg, 0,054 mmol) en una mezcla de DMF/H<sub>2</sub>O (10 ml/1 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la adición de agua y el tratamiento de extracción con EtOAc (50 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH, 15:1) para dar el compuesto del título (55 mg, 50 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,08-7,05 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). CLEM: 422 (M+H)<sup>+</sup>.

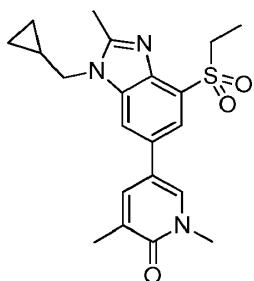
## Ejemplo 68: 5-(3-bencil-7-ethylsulfonil-2-metilbenzoimidazol-5-il)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

- 30
- 

- El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 67 sustituyendo metanotiolato sódico etanotiolato sódico en la etapa 2 y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona de 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 5. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 4H), 7,13-7,08 (m, 3H), 6,81 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 452 (M+H)<sup>+</sup>.

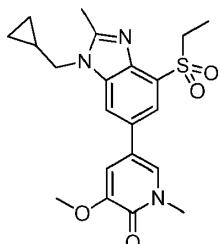
## Ejemplo 69: 5-[3-(ciclopropilmethyl)-7-ethylsulfonil-2-metilbenzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

- 40



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 67 sustituyendo bencilamina por ciclopripilmetanamina en la etapa 1 y metanolato sódico por etanolato sódico en la etapa 2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,23 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,35-1,32 (m, 1H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,55-0,45 (m, 4H). CLEM: 400 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 70: 5-[3-(cyclopropylmethyl)-7-ethylsulfonyl-2-methylbenzimidazol-5-il]-3-methoxy-1-methylpyridin-2-one

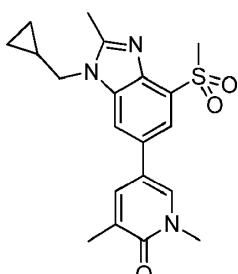


10

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 67 sustituyendo bencilamina por ciclopripilmetanamina en la etapa 1, metanolato sódico por etanolato sódico en la etapa 2 y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-methoxy-1-methyl-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 5. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,14 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,25 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,34-1,32 (m, 1H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,54-0,46 (m, 4H). CLEM: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 71: 5-[3-(cyclopropylmethyl)-2-methyl-7-methylsulfonylbenzimidazol-5-il]-1,3-dimethylpyridin-2-one

20



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 67 sustituyendo bencilamina por ciclopripilmetanamina en la etapa 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34-1,31 (m, 1H), 0,53-0,48 (m, 4H). CLEM: 386 (M+H)<sup>+</sup>.

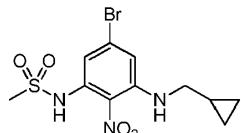
Ejemplo 72: N-[1-(cyclopropylmethyl)-6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-il)-2-etoxybenzimidazol-4-il]metanosulfonamida

30 Etapa 1: 5-bromo-N-(cyclopropylmethyl)-3-fluoro-2-nitroanilina



35 Se convirtió 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno en el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 67, etapa 1 excepto que se sustituyó bencilamina por ciclopripilmetilamina.

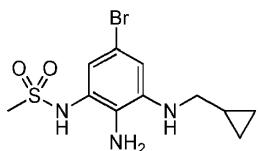
## Etapa 2: N-[5-bromo-3-(ciclopropilmetilamino)-2-nitrofenil]metanosulfonamida



- 5 A metanosulfonamida (1,32 g, 13,9 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió t-BuOK (1,09 g, 9,7 mmol) a TA. Después de agitar durante 30 min, se añadió el compuesto del título de la etapa 1 (2,0 g, 6,9 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml), se ajustó a pH 6-7 con ácido acético y se extrajo con EA (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar un residuo que después, se trituró con éter (30 ml). El sólido de color amarillo que quedaba se secó para dar el compuesto del título (1,1 g, 44 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,81 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,96 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 3,14-3,04 (m, 5H), 1,10-1,04 (m, 1H), 0,50-0,44 (m, 2H), 0,27-0,21 (m, 2H). CLEM: 364, 366 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
- 10

## Etapa 3: N-[2-amino-5-bromo-3-(ciclopropilmetilamino)fenil]metanosulfonamida

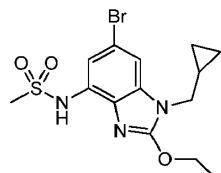
15



- 20 Al compuesto del título de la etapa 2 (850 mg, 2,34 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadieron  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (10 ml) y Fe (655 mg, 11,7 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h y después se filtró. Los sólidos se retiraron por filtración se lavaron con EA y se añadió agua al filtrado combinado y lavados. Se realizó la extracción de EA (40 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (690 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 334, 336 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Etapa 4: N-[6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-etoxybenzimidazol-4-il]metanosulfonamida

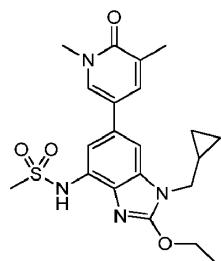
25



- 30 Al compuesto del título de la etapa 3 (150 mg, 0,45 mmol) en AcOH (4 ml) se le añadió tetraetilortocarbonato (259 mg, 1,35 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 0,5 h, se enfrió, se diluyó con agua, se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con EA (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=2:1) para dar el compuesto del título (75 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 4,57 (c,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,28-1,17 (m, 1H), 1,09 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,52-0,36 (m, 4H). CLEM: 388, 390 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

35

## Etapa 5: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etoxybenzimidazol-4-il]metanosulfonamida

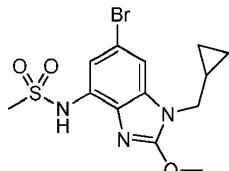


- 40 El compuesto del título de la etapa 4 (75 mg, 0,19 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (58 mg, 0,23 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (79 mg, 0,57 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$  (15 mg, 0,019 mmol) en dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (9 ml/ 3 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  se calentaron a 85 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se trituró con EA/éter (3 ml/20 ml). El sólido de color blanco que quedaba

se secó para dar el compuesto del título (48 mg, 58 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,57 (c,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 3,92 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,43 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 1,31-1,28 (m, 1H), 0,51-0,42 (m, 4H). CLEM: 431 ( $M+\text{H}^+$ ).

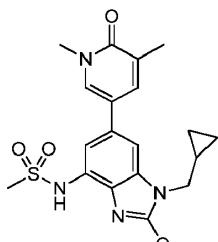
5 Ejemplo 73: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

Etapa 1: N-[6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metoxibenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



10 Al compuesto del título del Ejemplo 72, etapa 3 (200 mg, 0,60 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió tetrametilortocarbonato (245 mg, 1,8 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 0,5 h, se enfrió, se diluyó con agua, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EA (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=2:1) para dar el compuesto del título (130 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: 374, 376 ( $M+\text{H}^+$ ).

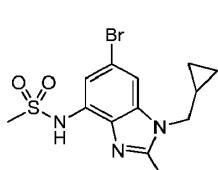
Etapa 2: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibenzoimidazol-4-il] metanosulfonamida



20 El compuesto del título de la etapa 1 (130 mg, 0,35 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (104 mg, 0,41 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145 mg, 1,05 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (26 mg, 0,035 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (12 ml/ 4 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentaron a 85 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se trituró con EA (5 ml). El sólido de color blanco que quedaba se secó para dar el compuesto del título (69 mg, 48 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,38 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,92 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,30-1,29 (m, 1H), 0,50-0,41 (m, 4H). CLEM: 417 ( $M+\text{H}^+$ ).

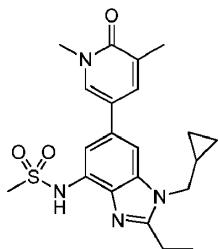
30 Ejemplo 74: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

Etapa 1: N-[6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-etilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



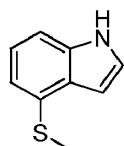
35 Al compuesto del título del Ejemplo 72, etapa 3 (150 mg, 0,45 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió trietilortopropionato (238 mg, 1,35 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 0,5 h, se enfrió, se diluyó con agua, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EA (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=2:1) para dar el compuesto del título (80 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,65 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 7,15 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 4,10 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 2,95-2,88 (c,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,36 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H), 1,23-1,18 (m, 1H), 0,51-0,39 (m, 4H). CLEM: 372, 374 ( $M+\text{H}^+$ ).

45 Etapa 2: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-etilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



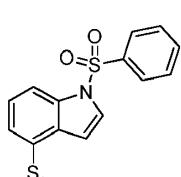
El compuesto del título de la etapa 1 (80 mg, 0,22 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (64 mg, 0,26 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89 mg, 0,65 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,022 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (9 ml/ 3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentaron a 85 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó por TLC prep. (DCM:MeOH:20:1) para dar el compuesto del título (23 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,36 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,57 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,43 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31-1,28 (m, 1H), 0,51-0,42 (m, 4H) CLEM: 415 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 75: 5-(1-etil-4-metilsulfonilindol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona Etapa 1: 4-metilsulfanil-1H-indol



A una solución de 4-bromo-1H-indol (8,0 g, 41 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió hidruro sódico (50 %, 3,6 g, 90 mmol) a 0 °C. Veinte minutos después, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota t-BuLi (1,3 M en THF, 63 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de treinta minutos, se añadió gota a gota una solución de disulfuro de dimetilo (7,7 g, 82 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. treinta minutos después, la reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo, 0-10 %) para dar el producto del título (3,7 g, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,25 (s a, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 2,59 (s, 3H). CLEM: 164 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 2: 1-(bencenosulfonil)-4-metilsulfanilindol



A una solución del compuesto del título de la etapa 1 (3,6 g, 22 mmol) en DMF seca (100 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió NaH (60 %, 1,3 g, 33 mmol). La mezcla se agitó durante treinta minutos. Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (5,8 g, 33 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,6 g, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,26 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H). CLEM: 304 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 3: 1-(bencenosulfonil)-2-bromo-4-metilsulfanilindol

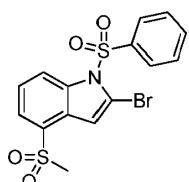


A una solución de los compuestos del título de la etapa 2 (1,6 g, 5,2 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió LDA (2,0 M en THF, 3,9 ml, 7,8 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La reacción se agitó durante 30 min. Una

solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (2,6 g, 7,9 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió gota a gota a la misma temperatura durante 20 min y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió lentamente sobre NH<sub>4</sub>Cl acuoso (50 ml), se enfrió con un baño de hielo. Se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión

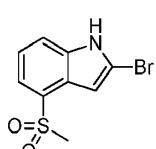
- 5 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 5:1) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 65 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,50 (s, 3H). CLEM: 382; 384 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Etapa 4: 1-(bencenosulfonil)-2-bromo-4-metilsulfonilindol



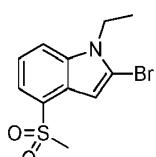
- 15 Una solución del compuesto del título de la etapa 3 (1,3 g, 4,3 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (85 %, 2,2 g, 11 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a TA durante 1 h seguido de la adición de NaHSO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,17 g, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 3H), 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 3,06 (s, 3H). CLEM: 431; 433 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

20 Etapa 5: 2-bromo-4-metilsulfonil-1H-indol



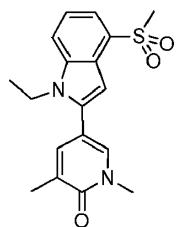
- 25 A una solución del compuesto del título de la etapa 4 (1,17 g, 2,8 mmol) en THF (30 ml) se le añadió hidróxido sódico (124 mg, 3,1 mmol). La mezcla se calentó a refluro durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido (550 mg, 71 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,11 (s, 3H). CLEM: 274; 276 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 6: 2-bromo-1-etil-4-metilsulfonilindol



- 35 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 5 (200 mg, 0,7 mmol), yodoetano (125 mg, 0,8 mmol) y carbonato potásico (300 mg, 2,17 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo, 3:1) para dar el compuesto del título (147 mg, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,317 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 302; 304 (M+H)<sup>+</sup>.

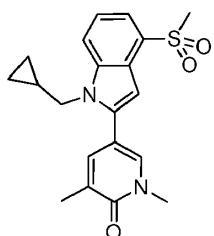
45 Etapa 7: 5-(1-etil-4-metilsulfonilindol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, etapa 2, sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona y 1,1-dióxido de 6-bromo-2-metil-3H-1,2-benzotiazol por 2-bromo-1-etil-4-metilsulfonilindol. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,94 (m, 2H), 7,61 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,30 (c,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,23 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H). CLEM: 345,05 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 76: 5-[1-(ciclopropilmethyl)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimethylpiridin-2-ona

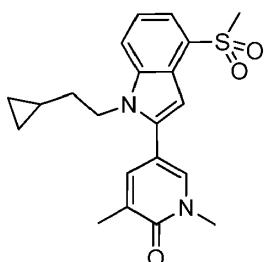
10



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 75 sustituyendo yodoetano por bromometilciclopropano en la etapa 6. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,0 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,21 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,21 (m, 2H). CLEM: 371,05 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 77: 5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-1,3-dimethylpiridin-2-ona

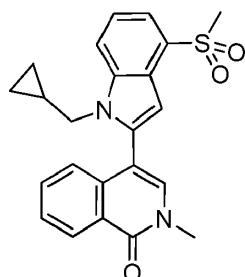
20



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 75 sustituyendo yodoetano por 2-yodoethylciclopropano en la etapa 6. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,95 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,51 (m, 2H), 0,44 (m, 1H), 0,26 (m, 2H), -0,12 (m, 2H). CLEM: 385,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 78: 4-[1-(ciclopropilmethyl)-4-metilsulfonilindol-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona

25

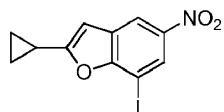


El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 76 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8,34 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 8,06 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,24 (s, 3H),

0,95 (m, 1H), 0,29 (m, 2H), 0,10 (m, 2H). CLEM: 407,05 (M+H)<sup>+</sup>.

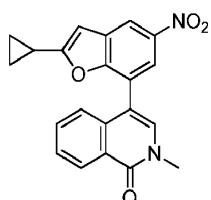
Ejemplo 79: N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida

5 Etapa 1: 2-ciclopropil-7-yodo-5-nitro-1-benzofurano



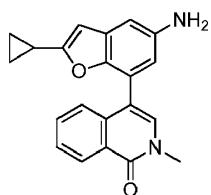
- 10 Una solución de 2,6-diyodo-4-nitrofenol (10 g, 25,6 mmol), etinilciclopropano (1,9 g, 28,8 mmol) y Cu<sub>2</sub>O (1,9 mg, 13,2 mmol) en 100 ml de piridina seca se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 1 l de agua y se agitó durante 10 min. La mezcla resultante se filtró. La torta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (0-20 %) para dar el compuesto del título (6,6 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 4H).

15 Etapa 2: 4-(2-ciclopropil-5-nitro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona



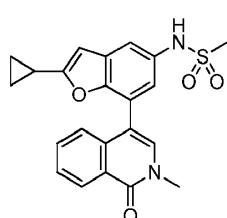
- 20 A una mezcla de 2-ciclopropil-7-yodo-5-nitro-1-benzofurano (200 mg, 0,61 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (101 mg, 0,67 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg, 1,22 mmol) en DMF/H<sub>2</sub>O (12 ml/3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (23 mg). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto del título (127 mg, rendimiento del 58 %). CLEM: 378 (M+18)<sup>+</sup>.

Etapa 3: 4-(5-amino-2-ciclopropil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona



- 30 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, etapa 2, sustituyendo 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-nitrobenzoimidazol por 4-(2-ciclopropil-5-nitro-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona. CLEM: 331 (M+18)<sup>+</sup>.

35 Etapa 4: N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida

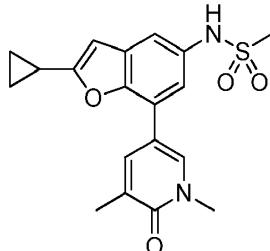


- 40 A una solución del compuesto del título de la etapa 3 (100 mg, 0,30 mmol) y piridina (64 mg, 0,90 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (34 mg, 0,30 mmol) a ta. La reacción se agitó durante 1,5 h. Se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con HCl 1 N (10 ml), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título (12,6 mg, 10 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m,

2H), 7,35 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,81-1,85 (m, 1H), 0,89-0,79 (m, 2H), 0,74-0,71 (m, 2H). CLEM: 409 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 80: N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-y1)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida

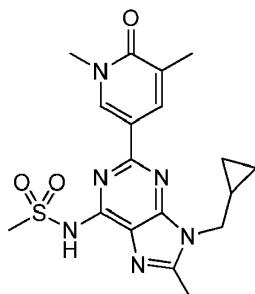
5



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 79 sustituyendo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona por 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 2. RMN  $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8,08 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,11-0,94 (m, 4H). CLEM: 373 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 81: N-[9-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-8-metilpurin-6-il]metanosulfonamida

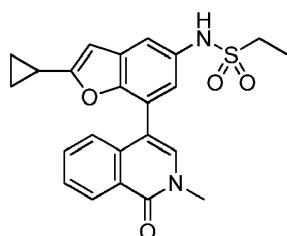
15



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 22 sustituyendo 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno por bromometilciclopropano en la etapa 1. RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,13 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,34-1,31 (m, 1H), 0,52-0,50 (m, 4H). CLEM: 403 [ $M+H$ ].

Ejemplo 82: N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida

25

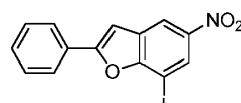


El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 79 sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo. $^1$ H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8,57 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,44 (s a, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,19 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,43 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,95-0,91 (m, 2H), 0,81-0,78 (m, 2H). CLEM: 423 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 83: N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida

Etapa 1: 7-yodo-5-nitro-2-fenil-1-benzofurano

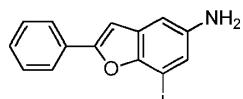
35



A una solución de 2,6-diido-4-nitrofenol (1,0 g, 2,6 mmol) y etinilbenceno (265 mg, 2,6 mmol) en piridina (15 ml) se

le añadió Cu<sub>2</sub>O (186 mg, 1,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE, 0-20 %) para dar el compuesto del título (0,6 g, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H).

Etapa 2: 7-yodo-2-fenil-1-benzofuran-5-amina

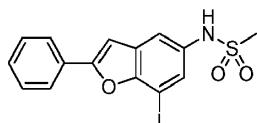


10

A una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (400 mg, 1,1 mmol) y Fe (184 mg, 3,3 mmol) en metanol (5 ml) se le añadieron NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (176 mg, 3,3 mmol) y agua (2 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) seguido de filtración. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (154 mg, 42 %) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: 336 (M+1)<sup>+</sup>.

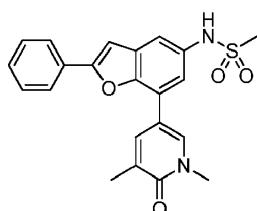
Etapa 3: N-(7-yodo-2-fenil-1-benzofuran-5-il)metanosulfonamida

20



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 79, etapa 4, sustituyendo 7-yodo-2-fenil-1-benzofuran-5-amina durante 4-(5-amino-2-ciclopropil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,52-7,41 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,52 (s a, 1H), 3,02 (s, 3H).

Etapa 4: N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida

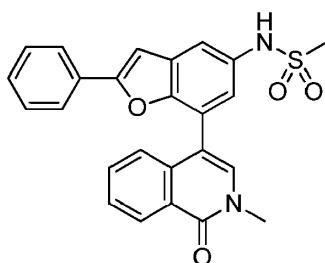


30

A una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (30 mg, 0,09 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (27 mg, 0,11 mmol) y KOAc (27 mg, 0,28 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (3 mg) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se filtró. La torta se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo/éter de petróleo = 2:1) para dar el compuesto del título (15 mg, 41 %). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 3H), 7,45-7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33-7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). CLEM: 409 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo 84: N-[7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida

40

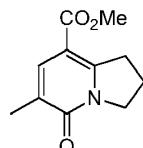


El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 83 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona en la etapa 4. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 6H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,34

(m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,05 (s, 3H). CLEM: 445 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 85: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona

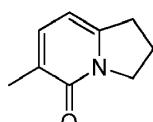
5 Etapa 1: 6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizine-8-carboxilato de metilo



10 A 5-oxo-6-((trifluorometil)sulfoniloxi)-1,2,3-trihidroindolizin-8-carboxilato de metilo (170 mg, 0,50 mmol), preparado como se ha descrito previamente (Padwa *et al.*, 64 J. Org. Chem. 8648 (1999)), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,01 mmol), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (105 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) se le añadió ácido metilborónico (45 mg, 0,75 mmol) a TA en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h, se enfrió, se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,77 (s, 1H), 4,18 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2 H), 2,24 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3H). CLEM: 208 ( $M+H^+$ ).

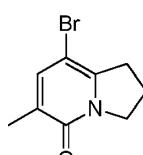
15

Etapa 2: 6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



20 20 El compuesto del título de la etapa 1 (60 mg, 0,29 mmol) en HBr acuoso al 48 % (4 ml) se agitó a 170 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió y los componentes volátiles se retiraron al vacío para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color amarillo que se llevó sin purificación. CLEM: 150 ( $M+H^+$ ).

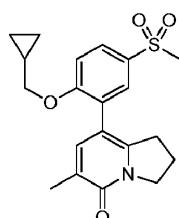
25 Etapa 3: 8-bromo-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



30 30 Al compuesto del título de la etapa 2 (combinado con material de preparaciones anteriores) (220 mg, 1,47 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadió NBS (262 mg, 1,47 mmol) a TA en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (300 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color gris que se llevó sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 7,36 (s, 1H), 3,96 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2 H), 2,97 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2 H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (m, 2 H).

35

Etapa 4: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona

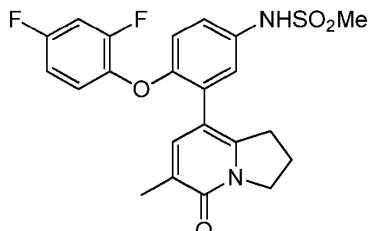


40 40 Al compuesto del título de la etapa 3 (50 mg, 0,22 mmol) y 2-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (78 mg, 0,22 mmol) en dioxano (4 ml) y H<sub>2</sub>O (0,4 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8 mg, 0,01 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (103 mg, 0,49 mmol) a TA en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h, se enfrió, se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1~0:1) seguido por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,89 (c,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 4,30 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 2,17-2,22 (m, 5H), 1,20-1,26 (m, 1H), 0,63-0,68

45

(m, 2 H), 0,33 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2 H). CLEM: 374 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 86: N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida



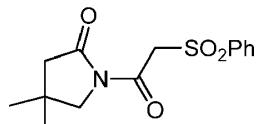
5

Al compuesto del título del Ejemplo 85, etapa 3 (40 mg, 0,18 mmol) y N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida (111 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y  $H_2O$  (0,3 ml) se le añadieron  $K_3PO_4$  (74 mg, 0,35 mmol) y Pd(dppf) $Cl_2$  (6 mg, 0,01 mmol) a TA en atmósfera de  $N_2$ . La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h, se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1~0:1) seguido por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (27,26 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,39 (s, 1 H), 7,20 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1 H), 7,15 (dd,  $J_1$  = 2,8 Hz,  $J_2$  = 8,8 Hz, 1 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 6,75-6,87 (m, 2 H), 4,31 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2 H), 3,12 (t,  $J$  = 8 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,23 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H). CLEM: 447 ( $M+H^+$ ).

15

Ejemplo 87: 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona

Etapa 1: 1-[2-(bencenosulfonil)acetil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona

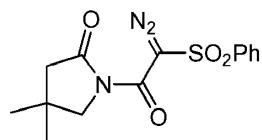


20

A ácido fenilsulfonilacético (9,50 g, 47,45 mmol) en tolueno (80 ml) se le añadió ( $COCl$ ) $_2$  (6,02 g, 47,45 mmol) que contenía DMF (0,3 g, 4,75 mmol) a 20 °C en atmósfera de  $N_2$ . La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y después se concentró al vacío para retirar el exceso de ( $COCl$ ) $_2$ . Se añadió tolueno (80 ml) al residuo/cloruro de ácido en bruto, y esta solución se añadió a 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (4,30 g, 37,96 mmol) en tolueno (80 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h, se enfrió, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1~1:1) para dar el compuesto del título (11 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,97 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2 H), 7,68 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,58 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,41 (s, 2 H), 1,17 (s, 6 H).

30

Etapa 2: 1-[2-(bencenosulfonil)-2-diazoacetil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona



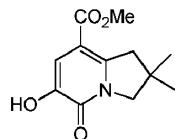
35

El compuesto del título de la etapa 1 (10 g, 33,86 mmol) y  $Et_3N$  (8,76 g, 86,57 mmol) en  $CH_3CN$  (100 ml) se agitaron a 0 °C en atmósfera de  $N_2$ . Después de 30 min, se añadió *p*-acetamidofenilsulfonil azida (10 g, 41,63 mmol). La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 12 h, después se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (120 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1~3:1) para dar el compuesto del título (9 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,08 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2 H), 7,66 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 7,57 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,38 (s, 2 H), 1,15 (s, 6 H).

40

Etapa 3: 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizine-8-carboxilato de metilo

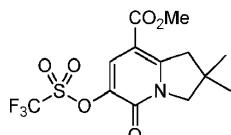
45



Al compuesto del título de la etapa 2 (5,00 g, 15,56 mmol) y acrilato de metilo (6,70 g, 77,80 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (69 mg, 155,6 umol) a TA en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1~1:1) para dar el compuesto del título (1,50 g, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: 2,2-dimetil-5-oxo-6-(trifluorometilsulfoniloxi)-1,3-dihidroindolizine-8-carboxilato de metilo

10

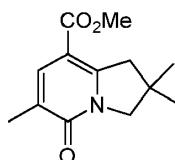


20

Al compuesto del título de la etapa 3 (1,50 g, 6,32 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (4,52 g, 12,64 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,28 g, 12,64 mmol) a TA en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1~5:1) para dar el compuesto del título (1 g, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,92 (s, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,37 (s, 2 H), 1,26 (s, 6 H). CLEM: 370 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

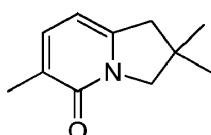
Etapa 5: 2,2,6-trimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizine-8-carboxilato de metilo

25



30 Etapa 6: 2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona

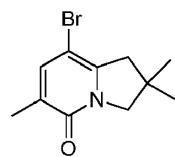
35



El compuesto del título de la etapa 5 (250 mg, 1,21 mmol) en HBr acuoso al 48 % (5 ml) se agitó a 170 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió y los componentes volátiles se retiraron al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido de color amarillo que se llevó sin purificación. CLEM: 178 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

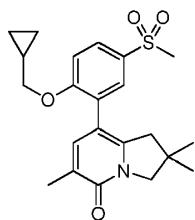
Etapa 7: 8-bromo-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona

40



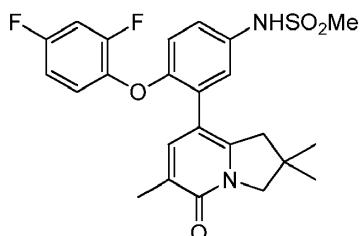
Al compuesto del título de la etapa 6 (30 mg, 0,17 mmol) en MeCN (2 ml) se le añadió NBS (30 mg, 0,17 mmol) a TA en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con EA (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo que se llevó sin purificación. CLEM: 256, 258 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Etapa 8: 8-[2-(ciclopropilmethoxy)-5-metilsulfonilfenil]-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5 -ona



Al compuesto del título de la etapa 7 (35 mg, 0,14 mmol) y 2-[2-(ciclopropilmethoxi)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (48 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H<sub>2</sub>O (0,3 ml) se le añadieron K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (58 mg, 0,27 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 0,01 mmol) a TA en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h, se enfrió, se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1~0:1) seguido por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,87 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,91 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 2,79 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,24 (m, 1 H), 1,20 (s, 6 H), 0,64 (m, 2 H), 0,31 (c, J = 5,6 Hz, 2 H). CLEM: 402 (M+H<sup>+</sup>).

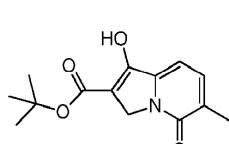
Ejemplo 88: N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(2,2,6-trimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida



Al compuesto del título del Ejemplo 87, etapa 7 (50 mg, 0,20 mmol) y N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida (125 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se le añadieron K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (82 mg, 0,39 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,01 mmol) a TA en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h, y después se enfrió, se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1) seguido por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,29 (s, 1 H), 7,13-7,16 (m, 2 H), 6,90 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,85 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,17 (s, 6 H). CLEM: 475 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 89: 8-[2-(ciclopropilmethoxi)-5-metilsulfonilfenil]-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona

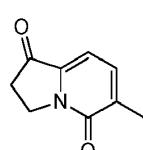
Etapa 1: 1-hidroxi-6-metil-5-oxo-3H-indolizine-2-carboxilato de *terc*-butilo



Usando modificaciones de los procedimientos descritos previamente (Henegar & Baughman, 40 J. Heterocyclic Chem. 601 (2003)), se calentaron 5-metil-6-oxo-1H-piridin-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 6,0 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,9 g, 12 mmol) y acrilato de *t*-butilo (7,7 g, 60 mmol) en DMSO (50 ml) a 65 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 0,5 M (60 ml) tal que la temperatura interna se quedó < 15 °C. El sólido resultante se recogió y se lavó con PE y después se disolvió en DCM. Después de lavarse con salmuera, la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar el compuesto del título (1,4 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco que se llevó sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 9H). CLEM: 264 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 2: 6-metil-2,3-dihidroindolizine-1,5-diona

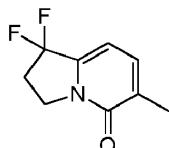
El compuesto del título de la etapa 1 (250 mg, 0,95 mmol) y TFA (0,45 ml) en tolueno (18 ml) se calentaron a 75 °C durante 24 h. Despues de enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. Se añadió tolueno (20 ml) y de



nuevo, los componentes volátiles se retiraron al vacío. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE 1:1) dio el compuesto del título (130 mg, 84 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H). CLEM: 164 (M+H<sup>+</sup>).

5

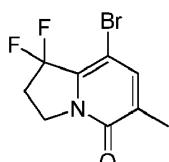
Etapa 3: 1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona



- 10 Al compuesto del título de la etapa 2 (150 mg, 0,92 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DAST (1,09 ml, 9,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 24 h y después se vertió en hielo y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml). El tratamiento de extracción con DCM (40 ml x 2) dio un residuo que se purificó usando TLC preparativa (PE:EA 3:1) para dar el compuesto del título (68,0 mg, 40 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). CLEM: 186 (M+H<sup>+</sup>).

15

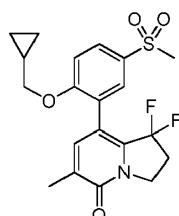
Etapa 4: 8-bromo-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona



- 20 Una solución de bromo 1 M en AcOH (0,38 ml) se añadió lentamente al compuesto del título de la etapa 3 (68 mg, 0,37 mmol) en AcOH (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h y después se vertió en agua. El tratamiento de extracción con DCM (40 ml x 2) dio un residuo que se purificó usando TLC preparativa (EP/AE 1:1) para dar el compuesto del título (70,0 mg, 72 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 2,86-2,69 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 3H).

25

Etapa 5: 8-[2-(ciclopropilmetoxy)-5-metilsulfonilfenil]-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona



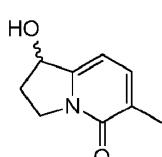
- 30 El compuesto del título de la etapa 4 (40 mg, 0,152 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxy)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (64 mg, 0,18 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63 mg, 0,46 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (11,1 mg, 0,015 mmol) en DMF/H<sub>2</sub>O (2 ml/0,5 ml) se purgaron con N<sub>2</sub> y se sometieron a microondas a 120 °C durante 2 h. La filtración y el tratamiento de extracción con DCM del filtrado dio un residuo que se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título (17 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,20-1,17 (m, 1H), 0,62-0,57 (m, 2H), 0,33-0,27 (m, 2H). CLEM: 410 (M+H<sup>+</sup>).

35

Ejemplo 90: (±)-8-[2-(ciclopropilmetoxy)-5-metilsulfonilfenil]-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona

40

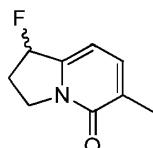
Etapa 1: (±)-1-hidroxi-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



- 45 El compuesto del título del Ejemplo 89, etapa 2 (150 mg, 0,92 mmol) se añadió a una suspensión en agitación de

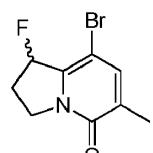
NaBH<sub>4</sub> (175 mg, 4,6 mmol) en MeOH (15 ml) a TA. La mezcla generada se calentó y dio una solución transparente. En unos pocos minutos, se añadieron agua y DCM. El tratamiento de extracción con DCM (10 ml x 6) dio el compuesto del título racémico (120 mg, 79 %) en forma de un aceite incoloro que se llevó sin purificación. CLEM: 166 (M+H<sup>+</sup>).

5 Etapa 2: (±)-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



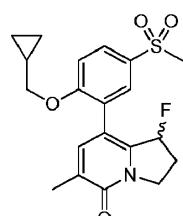
- 10 Al compuesto del título de la etapa 1 (120 mg, 0,73 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DAST (1,0 ml, 7,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y después se vertió en hielo y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml). El tratamiento de extracción con DCM (40 ml x 2) dio un residuo que se purificó usando TLC preparativa (EP/AE 3:1) para dar el compuesto del título racémico (100 mg, 82 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,30 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 5,81 (ddd, J = 55,6, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 4,34-4,17 (m, 2H), 2,54-2,39 (m, 2H), 2,18 (d, J = 3,6 Hz, 3H).

15 Etapa 3: (±)-8-bromo-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



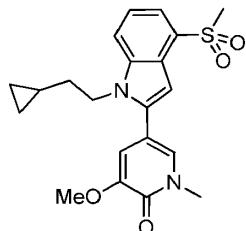
- 20 Una solución de bromo 1 M en AcOH (0,62 ml) se añadió lentamente al compuesto del título de la etapa 2 (100 mg, 0,60 mmol) en AcOH (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h y después se vertió en agua. El tratamiento de extracción con DCM (40 ml x 2) dio un residuo que se purificó usando TLC preparativa (EP/AE 1:1) para dar el compuesto del título racémico (100 mg, 68 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36 (s, 1H), 6,05-5,84 (m, 1H), 4,51-4,18 (m, 2H), 2,64-2,32 (m, 2H), 2,19 (d, J = 3,6 Hz, 3H). CLEM: 246, 248 (M+H<sup>+</sup>).

25 Etapa 4: (±)-8-[2-(ciclopropilmetoxy)-5-metilsulfonilfenil]-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona



- 30 El compuesto del título de la etapa 3 (50 mg, 0,20 mmol), 2-[2-(ciclopropilmetoxy)-5-metilsulfonilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (86 mg, 0,25 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0,61 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,02 mmol) en DMF/H<sub>2</sub>O(2 ml/0,5 ml) se purgaron con N<sub>2</sub> y se sometieron a microondas a 120 °C durante 2 h. La filtración y el tratamiento de extracción con DCM del filtrado dio un residuo que se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título racémico (26 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95-7,85 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 58,4 Hz, 5,2 Hz, 1H), 4,42-4,21 (m, 2H), 3,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,55-2,32 (m, 2H), 2,23 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,25-1,15 (m, 1H), 0,65-0,57 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 2H). CLEM: 392 (M+H<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 91: 5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfonilindol-2-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona

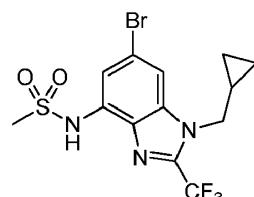


El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 75 sustituyendo yodoetano por 2-

yodoetilciclopropano en la etapa 6 y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 7. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,96 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,52 (m, 2H), 0,45 (m, 1H), 0,25 (m, 2H), -0,13 (m, 2H). CLEM: 401,1 ( $M+\text{H}^+$ ).

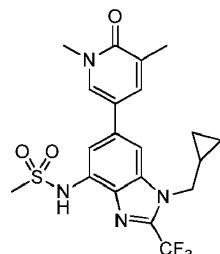
5 Ejemplo 92: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

10 Etapa 1: N-[6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil) benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



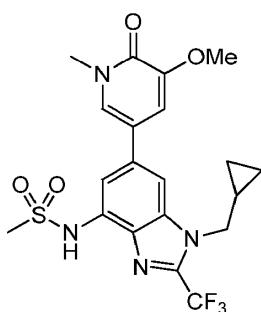
15 Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (160 mg, 0,75 mmol) en tolueno (2 ml) al compuesto del título del Ejemplo 72, etapa 3 (250 mg, 0,75 mmol) en tolueno (12 ml) a temperatura de baño de hielo. Después de calentarse a TA y agitarse durante 2 h, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a temperatura de baño de hielo y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título (150 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,22 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,32 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,27-1,24 (m, 1H), 0,56-0,45 (m, 4H). CLEM: 412, 414 ( $M+\text{H}^+$ ).

20 Etapa 2: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



25 El compuesto del título de la etapa 1 (130 mg, 0,32 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (94 mg, 0,38 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133 mg, 0,96 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24 mg, 0,032 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (12 ml/ 4 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentaron a 85 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró, aclarándose con EtOAC. El filtrado combinado/aclarado se diluyó con agua. Después de la extracción con EtOAc (50 ml x 3), los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc) para dar el compuesto del título (74 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,99 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,36 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,31-1,28 (m, 1H), 0,56-0,52 (m, 4H). CLEM: 455 ( $M+\text{H}^+$ ).

35 Ejemplo 93: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

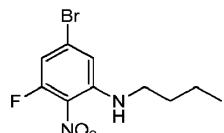


40 El compuesto del título del Ejemplo 92, etapa 1 (100 mg, 0,24 mmol), 3-metoxi 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (78 mg, 0,29 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,72 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0,024 mmol) en

dioxano/H<sub>2</sub>O (9 ml/3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentaron a 85 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró, aclarándose con EtOAc. El filtrado combinado/aclarado se diluyó con agua. Después de la extracción con EtOAc (50 ml x 3), los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y el residuo se lavó con éter (20 ml) para dar el compuesto del título (59 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,36-1,34 (m, 1H), 0,59-0,51 (m, 4H). CLEM: 471 (M+H<sup>+</sup>).

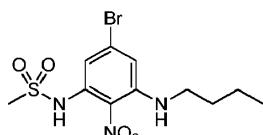
Ejemplo 94: clorhidrato de N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

10 Etapa 1: 5-bromo-N-butil-3-fluoro-2-nitroanilina



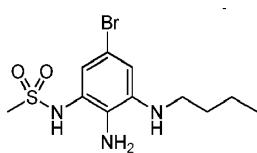
15 Se agitaron 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno (2,50 g, 10,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,40 g, 31,5 mmol) y n-butilamina (768 mg, 10,5 mmol) en THF (70 ml) a TA durante una noche. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 100:1) para dar el compuesto del título (1,5 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 291, 293 (M+H<sup>+</sup>).

20 Etapa 2: N-[5-bromo-3-(butilamino)-2-nitrofenil]metanosulfonamida



25 A MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (563 mg, 5,93 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió t-BuOK (466 mg, 4,16 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 30 min, y después se añadió el compuesto del título de la etapa 1 (860 mg, 2,97 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y el pH se ajustó a 6-7 con HOAc. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un residuo que se lavó con éter (20 ml) para dar el compuesto del título (450 mg, 41 %) en forma de un sólido de color rojo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CLEM: 366, 368 (M+H<sup>+</sup>).

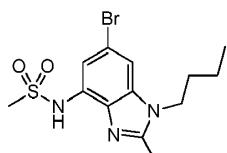
Etapa 3: N-[2-amino-5-bromo-3-(butilamino)fenil]metanosulfonamida



35

40 El compuesto del título de la etapa 2 (450 mg, 1,23 mmol) se suspendió en MeOH (30 ml). Se añadieron NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml) y Fe (345 mg, 6,16 mmol), y la mezcla se calentó a 85 °C durante 1 h y después se filtró. Los componentes insolubles se aclararon con metanol (30 ml), y el filtrado combinado/aclarado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (400 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: 336, 338 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 4: N-(6-bromo-1-butil-2-metilbenzoimidazol-4-il)metanosulfonamida



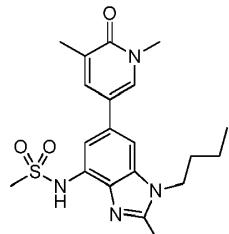
45

Al compuesto del título de la etapa 3 (300 mg, 0,9 mmol) en HCl 4 M (0,5 ml, 2,0 mmol) se le añadió 2,4-pantanodiona (448 mg, 4,5 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h y después se enfrió a TA, se diluyó con agua, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con

salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título (230 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,60 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,18 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 4,16 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,63-1,68 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H), 0,90 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 360, 362 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

5

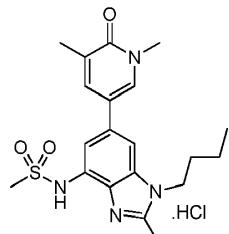
Etapa 5: N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



- 10 El compuesto del título de la etapa 4 (100 mg, 0,28 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (83 mg, 0,33 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (115 mg, 0,84 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dpf})\text{Cl}_2$  (21 mg, 0,028 mmol) en dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (9 ml/3 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  se calentaron a 85 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por TLC prep. (DCM:MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (45 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,53 (s, 1H), 7,91 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 7,19 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 2H), 0,91 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 403 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
- 15

Etapa 6: clorhidrato de N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

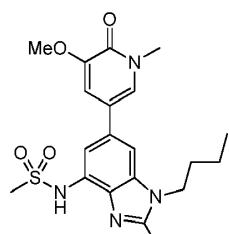
20



- 25 El compuesto del título de la etapa 5 (45 mg, 0,11 mmol) en DCM (3 ml) se convirtió en el clorhidrato añadiendo HCl 2 M en metanol (0,55 ml, 11 mmol) a temperatura de baño de hielo. Después de agitar 5 min, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (3 ml) y se evaporó dos veces. El residuo resultante se secó al vacío para dar el compuesto del título (39 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,09 (s, 1H), 8,09 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H), 0,93 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CLEM: 403 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

- 30 Ejemplo 95: clorhidrato de N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

Etapa 1: N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida

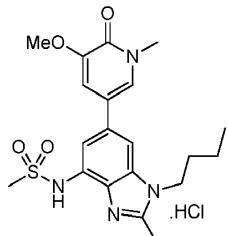


35

- 40 El compuesto del título del Ejemplo 94, etapa 4 (100 mg, 0,28 mmol), 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (89 mg, 0,33 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (116 mg, 0,84 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dpf})\text{Cl}_2$  (21 mg, 0,028 mmol) en dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (9 ml/3 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  se calentaron a 85 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se lavó con EtOAc (5 ml) y después se secó al vacío para dar el compuesto del título (90 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,60 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,21 (s, 3H),

2,57 (s, 3H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 2H), 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM: 419 ( $M+H^+$ ).

Etapa 2: clorhidrato de N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida



5

El compuesto del título de la etapa 1 (90 mg, 0,22 mmol) en DCM (3 ml) se convirtió en el clorhidrato añadiendo HCl 2 M en metanol (1,1 ml, 22 mmol) a temperatura de baño de hielo. Despues de agitar 5 min, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (3 ml) y se evaporó dos veces. El residuo resultante se secó al vacío para dar el compuesto del título (88 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 2H), 0,93 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM: 419 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 96: 5-[3-(ciclopropilmethyl)-2-metil-7-(metilsulfonilmethyl)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

15

Etapa 1: 4-bromo-2-(metilsulfanilmethyl)-6-nitroanilina



20 A una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (5,0 g, 23 mmol) y dimetilsulfuro (8,4 ml, 115 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió NCS (15,4 g, 115 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a TA. Se añadió trietilamina (16 ml, 115 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con una solución acuosa al 10 % de NaOH (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (1,5 g, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,28 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,68-6,66 (a, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

30

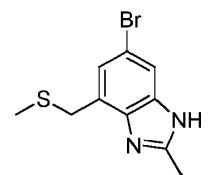
Etapa 2: 5-bromo-3-(metilsulfanilmethyl)benceno-1,2-diamina



35 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 32, etapa 2, sustituyendo 6-bromo-1-[(3-fluorofenil)methyl]-4-nitrobenzoimidazol por el compuesto del título de la etapa 1. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,81 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

40

Etapa 3: 6-bromo-2-metil-4-(metilsulfanilmethyl)-1H-benzoimidazol



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 2 (300 mg, 1,2 mmol) y pentano-2,4-diona (0,25 ml, 2,4 mmol) en etanol (5 ml) y HCl (5 M, 0,6 ml, 3 mmol) se calentó a 80 °C durante 1 h. después, se enfrió a TA, se neutralizó con una solución saturada de  $NaHCO_3$  (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el

compuesto del título (310 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Etapa 4: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-4-(metilsulfanilmethyl)benzoimidazol

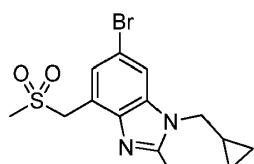
5



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 3, sustituyendo 6-bromo-4-nitro-1H-benzoimidazol por el compuesto del título de la etapa 3 y bromometilbenceno por bromometilciclopropano. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,20-1,18 (m, 1H), 0,65-0,60 (m, 2H), 0,40-0,36 (m, 2H).

Etapa 5: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-4-(metilsulfonilmethyl)benzoimidazol

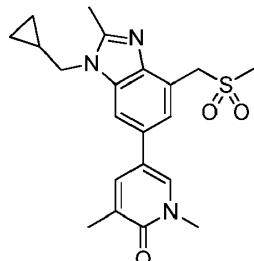
15



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 4 (150 mg, 0,46 mmol) y oxone (569 mg, 0,93 mmol) en DMF (8 ml) se agitó durante 4 h a TA. después, se vertió sobre agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 88 %) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,97 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,22-1,18 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,42-0,38 (m, 2H). CLEM: 357; 359 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 6: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(metilsulfonilmethyl)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

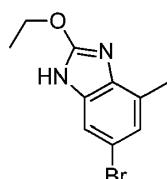
25



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 6, sustituyendo N-(1-bencil-6-bromobenzoimidazol-4-il)metanosulfonamida por el compuesto del título de la etapa 5. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,53 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,05 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,25-1,20 (m, 1H), 0,68-0,65 (m, 2H), 0,44-0,41 (m, 2H). CLEM: 400 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 97: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmethyl)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

35 Etapa 1: 6-bromo-2-etoxi-4-metil-1H-benzoimidazol



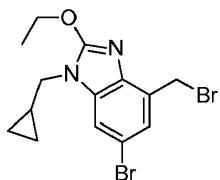
40 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 72, etapa 4, sustituyendo N-[2-amino-5-bromo-3-(ciclopropil-metilamino)fenil]metanosulfonamida por 5-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina.

Etapa 2: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-4-metilbenzoimidazol



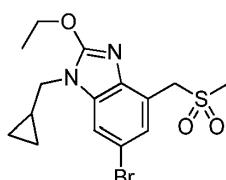
5 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 3, sustituyendo 6-bromo-4-nitro-1H-benzoimidazol por el compuesto del título de la etapa 1 y bromometilbenceno por bromometilciclopropano. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,16 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,61 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21-1,18 (m, 1H), 0,56-0,51 (m, 2H), 0,38-0,34 (m, 2H).

10 Etapa 3: 6-bromo-4-(bromometil)-1-(cyclopropylmetil)-2-ethoxibenzoimidazol



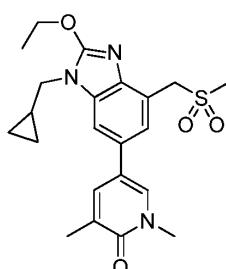
15 A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (200 mg, 0,65 mmol) y NBS (116 mg, 0,65 mmol) en benceno seco (4 ml) se le añadió BPO (15,7 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se enfrió a TA, se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (35 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 30:1) para dar el compuesto del título (90 mg, 35 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34-7,25 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,63 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21-1,17 (m, 1H), 0,57-0,55 (m, 2H), 0,38-0,36 (m, 2H).

20 Etapa 4: 6-bromo-1-(cyclopropylmetil)-2-ethoxy-4-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol



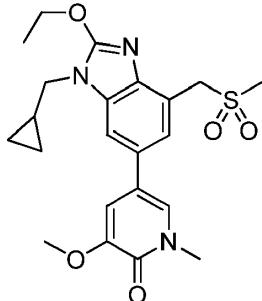
25 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (175 mg, 0,45 mmol) y NaSO<sub>2</sub>Me (138 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (10 ml) y DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en EP/EtOAc (10 ml, 10:1) y se filtró. La torta se secó para dar el compuesto del título (170 mg, 97 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 4H), 3,78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,22-1,17 (m, 1H), 0,60-0,55 (m, 2H), 0,40-0,36 (m, 2H). CLEM: 387; 389 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 5: 5-[3-(cyclopropylmetil)-2-ethoxy-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



35 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 6, sustituyendo N-(1-bencil-6-bromobenzoimidazol-4-il)metanosulfonamida por 6-bromo-1-(cyclopropylmetil)-2-ethoxy-4-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,58 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29-1,26 (m, 1H), 0,51-0,49 (m, 2H), 0,42-0,40 (m, 2H). CLEM: 430 (M+H)<sup>+</sup>.

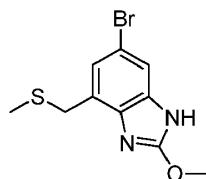
Ejemplo 98: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 97 sustituyendo 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 5. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,64-4,59 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,49-1,46 (m, 3H), 1,25-1,24 (m, 1H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,43-0,41 (m, 2H). CLEM: 446 ( $\text{M}+\text{H})^+$ .

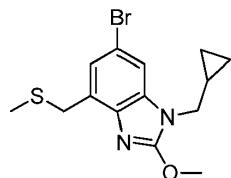
Ejemplo 99: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona

Etapa 1: 6-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol



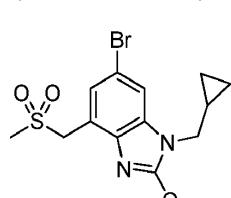
15 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 73, etapa 1, sustituyendo N-[2-amino-5-bromo-3-(ciclopropilmetilamino)fenil]metanosulfonamida por el compuesto del título del Ejemplo 96, etapa 2. CLEM: 287; 289 ( $\text{M}+\text{H})^+$ .

Etapa 2: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-4-(metilsulfanilmetil)benzoimidazol



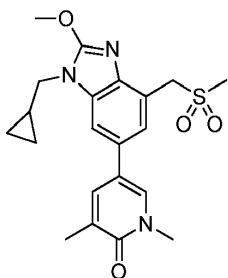
20 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 3, sustituyendo 6-bromo-4-nitro-1H-benzoimidazol por el compuesto del título de la etapa 1 y bromometilbenceno por bromometilciclopropano. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,21 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,78 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,22-1,17 (m, 1H), 0,57-0,52 (m, 2H), 0,38-0,33 (m, 2H). CLEM: 341; 343 ( $\text{M}+\text{H})^+$ .

Etapa 3: 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol



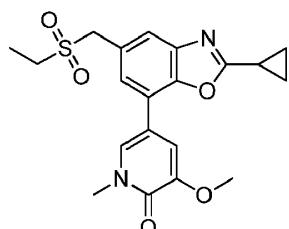
30 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 96, etapa 5, sustituyendo 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-4-(metilsulfanilmetil)benzoimidazol por el compuesto del título de la etapa 2. CLEM: 373; 375 ( $\text{M}+\text{H})^+$ .

Etapa 4: 5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 31, etapa 6, sustituyendo N-(1-bencil-6-bromobenzoimidazol-4-il)metanosulfonamida por el compuesto del título de la etapa 3. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5 7,85-7,82 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,96 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,32-1,26 (m, 1H), 0,56-0,54 (m, 2H), 0,44-0,42 (m, 2H). CLEM: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

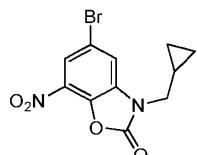
Ejemplo 100: 5-[2-ciclopropil-5-(etilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona



10 El compuesto del título (44 mg) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino de una manera similar al Ejemplo 56 excepto que se sustituyó metanosulfonato sódico por etanosulfonato sódico en la etapa 5 y se sustituyó 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona por 3-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona en la etapa 6. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 - 1,24 (m, 7 H) 2,33-2,36 (m, 1 H) 3,02 - 3,07 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,54 - 4,58 (s, 2 H) 7,27-7,29 (m, 1 H) 7,55 - 7,57 (m, 2 H) 7,85 - 7,86 (m, 1 H). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 403.

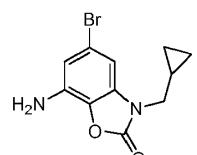
20 Ejemplo 101: N-[3-(ciclopropilmetil)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida

Etapa 1: 5-bromo-3-(ciclopropilmetil)-7-nitro-1,3-benzoxazol-2-ona



25 Una mezcla de 5-bromo-7-nitro-3H-1,3-benzoxazol-2-ona (700 mg, 2,69 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 g, 8,07 mmol) y bromometilciclopropano (727 mg, 5,38 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para dar el compuesto del título (480 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,70-0,64 (m, 2H), 0,50-0,45 (m, 2H).

Etapa 2: 7-amino-5-bromo-3-(ciclopropilmetil)-1,3-benzoxazol-2-ona

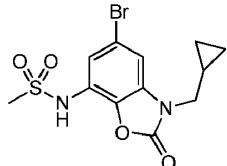


35 Una mezcla del compuesto del título de la etapa 1 (550 mg, 1,76 mmol) y Fe (493 mg, 8,81 mmol) en a metanol/solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml/10 ml) se agitó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con metanol (10 ml x 2). El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se

concentraron. El residuo se lavó con éter (10 ml x 2) para dar el compuesto del título (450 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: 300, 302 ( $M+NH_4^+$ ).

Etapa 3: N-[5-bromo-3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,3-benz-oxazol-7-il]metanosulfonamida

5



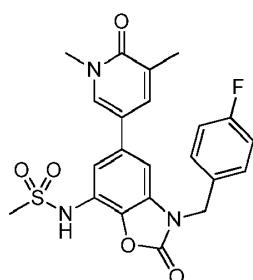
A una solución del compuesto del título de la etapa 2 (250 mg, 0,89 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (895 mg, 8,86 mmol) y MsCl (505 mg, 4,43 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Después se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió TBAF (2 ml, 1 M en THF). La reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) y el precipitado resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (10 ml x 2) y éter (5 ml), y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 69 %) en forma de un sólido. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,45 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,68 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,22-1,20 (m, 1H), 0,68-0,63 (m, 2H), 0,48-0,43 (m, 2H).

Etapa 4: N-[3-(ciclopropilmetil)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida



Una mezcla del compuesto del título de la etapa 3 (100 mg, 0,28 mmol), 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (83 mg, 0,33 mmol),  $K_2CO_3$  (116 mg, 0,84 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (21 mg, 0,028 mmol) en dioxano/ $H_2O$  (9 ml/3 ml) en atmósfera de  $N_2$  se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título (42 mg, 38 %) en forma de un sólido. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,94 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,75 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,34-1,31 (m, 1H), 0,54-0,45 (m, 4H). CLEM: 404 ( $M+H$ ).

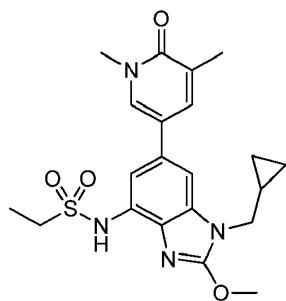
Ejemplo 102: N-[5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 101 sustituyendo bromometilciclopropano por 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno en la etapa 1. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,95 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). CLEM: 458 [ $M+H$ ].

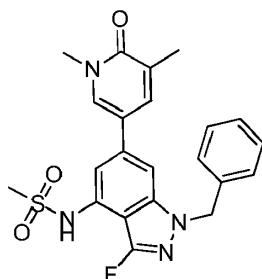
Ejemplo 103: N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibenzoimidazol-4-il]etanosulfonamida

40



- El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 72 sustituyendo metanosulfonamida por etanosulfonamida en la etapa 2 y tetraetilortocarbonato por tetrametilortocarbonato en la etapa 4. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,37 (dd,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,40 (m, 2H). CLEM: 431,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- 5

Ejemplo 104: N-[1-bencil-6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]metanosulfonamida

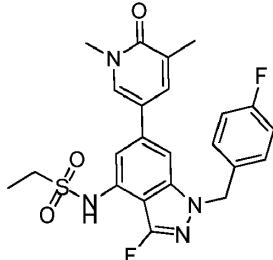


10

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno por bromuro de bencilo en la etapa 2. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,74 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). CLEM: 441,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

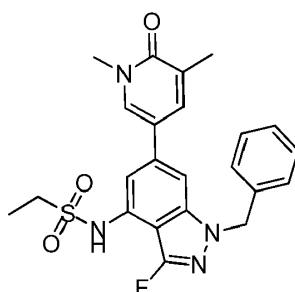
15

Ejemplo 105: N-[6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metyl] indazol-4-il]etanosulfonamida



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo en la etapa 5. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>- $d_6$ )  $\delta$  7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,24 (c,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,42 (c,  $J$  = 7,4 Hz, 3H). CLEM: 473,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

- 25 Ejemplo 106: N-[1-bencil-6-(1,5-dimethyl-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]etanosulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 64 sustituyendo 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno

por bromuro de bencilo en la etapa 2 y cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo en la etapa 5. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,79 (s, 1 H), 8,04 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,31 (m, 5 H), 7,18 (s, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 2,05 (c,  $J$  = 7,4 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,27 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3 H). CLEM: 455,1 (M+H) $^+$ .

## 5 II. Evaluación biológica

### Ejemplo 1: Ensayo de inhibición enzimática *in vitro*

- 10 La determinación de la  $\text{Cl}_{50}$  para los inhibidores de BRD4 derivados heterocíclicos descritos en este documento se realizó como sigue a continuación. El BRD4 marcado con His se clonó, expresó y purificó hasta homogeneidad. Filipakopoulos *et al.*, 468 Nature 1067 (2010). La unión e inhibición de BRD4 se evaluó mediante el seguimiento de la interacción del péptido tetraacetilo H4 biotinilado (AnaSpec, H4K5/8/12/16 (Ac), biotina - marcado) con el objetivo usando la tecnología AlphaScreen (Life Technologies). En un ProxiPlate de 384 pocillos, se combinó BRD4 (BD1) (final 2 nM) con péptido (final 15 nM) en HEPES 50 mM (pH 7,3), NaCl 10 mM, TCEP 0,25 mM, BSA al 0,1 % (p/v), y Brij-35 al 0,005 % (p/v) en presencia de DMSO (DMSO al 0,4 % final) o en serie de diluciones del compuesto en DMSO. Después de 20 min de incubación a TA, e añadieron perlas donantes de alfa estreptavidina y perlas aceptoras de quelato de níquel hasta una concentración final de 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Después de 2 h de equilibrado, e leyeron las placas en un instrumento Envision y se calculó la  $\text{Cl}_{50}$  usando un ajuste de curva no lineal de cuatro parámetros.
- 15 20 Se cuantificó la capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la actividad de BRD4 y se determinó el valor  $\text{Cl}_{50}$  respectivo. Los valores de  $\text{Cl}_{50}$  de varios compuestos descritos en el presente documento se proporcionan en la Tabla 3.

### Ejemplo 2: Ensayo celular *in vitro*

- 25 Se realizó un ensayo colorimétrico de proliferación celular (ensayo Cell-MTS) para evaluar la capacidad de los inhibidores de BRD4 derivados heterocíclicos descritos en este documento para efectuar la proliferación de líneas celulares cancerosas establecidas.
- 30 **Principio de ensayo:** El ensayo Cell-MTS es un ensayo colorimétrico basado en placa de 7 días que cuantifica la cantidad de NADH recién generado en presencia o ausencia del compuesto de prueba. El nivel de NADH se usa para la cuantificación de la proliferación de células cancerosas.
- 35 **Método de ensayo:** Las líneas celulares de cáncer establecidas con varias mutaciones impulsoras se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) y se pasaron de manera rutinaria de acuerdo con los protocolos de la ATCC. Para el ensayo de rutina, estas células se sembraron a densidades que permitieron una confluencia de ~90 % después de 7 días de cultivo. Raji, células de linfoma de Burkitt humano (MYC) se sembraron a razón de 15.000 células por 96 pocillos. Se sembraron células de proleucemia humana HL-60 (NRAS, p16, p53, c-Myc amplificadas) a 5.000 células por 96 pocillos. NCI-H460, células humanas de cáncer de pulmón de células no pequeñas (KRAS, PIK3CA, STKL11, p16) se sembraron a 3.000 células por 96 pocillos. 24 h después de la siembra en placa, las células recibieron una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con un intervalo de concentración final de 100  $\mu\text{M}$  a 2,0 nM. Las células se incubaron en presencia del compuesto durante 168 h a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %. Al final de este período de incubación, se retiraron 80  $\mu\text{l}$  de medio y se añaden 20  $\mu\text{l}$  de solución de ensayo de proliferación celular no radiactiva CellTiter 96® AQueous (Promega). Las células se incubaron hasta que la DO490 fue > 0,6. Los valores de  $\text{Cl}_{50}$  se calcularon usando el paquete de software IDBS XLfit e incluyen valores de DO490 sustraídos de fondo y normalización a controles DMSO. Los valores de  $\text{Cl}_{50}$  de proliferación celular se cargaron y archivaron usando Chem Biography Platform. La Tabla 3 proporciona los resultados de los experimentos de ensayo de inhibición enzimática *in vitro* y los experimentos de ensayo basados en células *in vitro* realizados con los compuestos descritos en el presente documento:

50

Tabla 3

n. <sup>o</sup> de ej.	Nombre del compuesto	BRD4 $\text{Cl}_{50}^*$	Raji $\text{Cl}_{50}$	HL-60 $\text{Cl}_{50}$	H460 $\text{Cl}_{50}$
1	2-metil-4-(2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)isoquinolin-1-ona	B	B	B	B
2	4-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	B	C	B	C
3	5-(5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	C	B	C
4	4-(5-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	A	B
5	5-[5-(ciclopropilmethoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
6	4-[5-(ciclopropilmethoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	B	A	B

(continuación)

Tabla 3

n.º de ej.	Nombre del compuesto	BRD4 Cl <sub>50</sub> *	Raji Cl <sub>50</sub>	HL-60 Cl <sub>50</sub>	H460 Cl <sub>50</sub>
7	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
8	5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	B
9	1,3-dimetil-5-[2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il]piridin-2-ona	A	B	A	C
10	2-metil-4-[2-metil-1,1-dioxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-1,2-benzotiazol-6-il]isoquinolin-1-ona	A	B	A	B
11	5-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
12	5-[5-(2,4-difluorofenoxy)-2-metil-1,1-dioxo-3H-1,2-benzotiazol-6-il]-1-metilpiridin-2-ona	A	-	-	-
13	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
14	4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-etsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
15	5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-metilsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
16	5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-etsulfonil-2,3-dihidroindol-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
17	N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)indol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
18	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
19	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
20	N-[1-bencil-6-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2,3-dihidroindol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
21	5-(2-ethyl-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-
22	N-[2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-9-[(4-fluorofenil)metil]-8-metilpurin-6-il]metano sulfonamida	A	-	-	-
23	5-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
24	4-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
25	1,3-dimetil-5-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il)piridin-2-ona	A	-	-	-
26	2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il)isoquinolin-1-ona	A	A	A	B
27	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzotriazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
28	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]benzotriazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
29	4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-metilsulfonilindazol-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
30	4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-etsulfonil-1-metilindazol-5-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
31	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
32	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
33	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]benzoimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
34	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
35	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B

(continuación)

Tabla 3

n.º de ej.	Nombre del compuesto	BRD4 Cl <sub>50</sub> *	Raji Cl <sub>50</sub>	HL-60 Cl <sub>50</sub>	H460 Cl <sub>50</sub>
36	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-metilbenzoimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	A
37	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
38	N-[1-[(4-fluorofenil)metil]-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
39	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
40	N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzoimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
41	N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)benzoimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
42	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	B
43	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]etanosulfonamida	A	A	A	A
44	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
45	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metil-1-(1-feniletil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
46	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
47	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
48	N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	A
49	4-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-ethylsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
50	5-[7-(ciclopropilmetoxi)-4-ethylsulfonil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
51	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]propano-2-sulfonamida	A	B	A	C
52	N-[2-ciclopentil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
53	N-[2-ciclopentil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
54	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-metilbenzoimidazol-5-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
55	N-[2-ciclopropil-3-metil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzoimidazol-5-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
56	5-[2-ciclopropil-5-(methylsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	B	A	C
57	N-[2-ciclopentil-7-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	C
58	5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-methylsulfonilindazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
59	5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-3-methylsulfonilindazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
60	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
61	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
62	N-[1-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
63	5-[2-ciclopropil-5-(methylsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	-	-	-
64	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
65	N-[3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metil]-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)indazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C

(continuación)

Tabla 3

n.º de ej.	Nombre del compuesto	BRD4 Cl <sub>50</sub> *	Raji Cl <sub>50</sub>	HL-60 Cl <sub>50</sub>	H460 Cl <sub>50</sub>
66	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
67	5-(3-bencil-2-metil-7-metilsulfoniibenzoimidazol-5-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
68	5-(3-bencil-7-ethylsulfoni-2-metilbenzoimidazol-5-il)-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	B	B	C
69	5-[3-(ciclopropilmetil)-7-ethylsulfoni-2-metilbenzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-
70	5-[3-(ciclopropilmetil)-7-ethylsulfoni-2-metilbenzoimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	-	-	-
71	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-metilsulfoniibenzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	C	B	C
72	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-ethoxibenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
73	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
74	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-ethylbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	-	-	-
75	5-(1-etil-4-metilsulfoniindol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-
76	5-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfoniindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-
77	5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfoniindol-2-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	-	-	-
78	4-[1-(ciclopropilmetil)-4-metilsulfoniindol-2-il]-2-metilisoquinolin-1-ona	A	-	-	-
79	N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	A	A	A
80	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
81	N-[9-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-8-metilpurin-6-il]metanosulfonamida	A	-	-	-
82	N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	A	A	A
83	N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	B	B	B
84	N-[7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida	A	A	A	A
85	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfoniifenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona	A	B	A	C
86	N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
87	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfoniifenil]-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroindolizin-5-ona	A	A	A	C
88	N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(2,2,6-trimetil-5-oxo-1,3-dihidroindolizin-8-il)fenil]metanosulfonamida	A	A	A	C
89	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfoniifenil]-1,1-difluoro-6-metil-2,3-dihidroindolizin-5-ona	B	-	-	-
90	8-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfoniifenil]-1-fluoro-6-metil-2,3-dihidro-1H-indolizin-5-ona	A	-	-	-
91	5-[1-(2-ciclopropiletil)-4-metilsulfoniindol-2-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
92	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	B
93	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
94	N-[1-butil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
95	N-[1-butil-6-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol-4-il]metanosulfonamida	A	A	A	C

(continuación)

Tabla 3

n.º de ej.	Nombre del compuesto	BRD4 Cl <sub>50</sub> *	Raji Cl <sub>50</sub>	HL-60 Cl <sub>50</sub>	H460 Cl <sub>50</sub>
96	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
97	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
98	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-etoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
99	5-[3-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7-(metilsulfonilmetil)benzoimidazol-5-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona	A	A	A	C
100	5-[2-ciclopropil-5-(etilsulfonilmetil)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona	A	A	A	C
101	N-[3-(ciclopropilmetil)-5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida	A	B	B	C
102	N-[5-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-[(4-fluorofenil)metyl]-2-oxo-1,3-benzoxazol-7-il]metanosulfonamida	A	A	A	C
103	N-[1-(ciclopropilmetil)-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-metoxibenzoimidazol-4-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
104	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]metanosulfonamida	A	-	-	-
105	N-[6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoro-1-[(4-fluorofenil)metyl]indazol-4-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
106	N-[1-bencil-6-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-fluoroindazol-4-il]etanosulfonamida	A	-	-	-
	4-(2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1-ona	A	A	A	B
	N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida	A	A	A	B

\*Todos los datos de Cl<sub>50</sub> se calcularon en μM. Los datos de Cl<sub>50</sub> se designan dentro de los siguientes intervalos:  
A: ≤ 0,5 μM; B: > 0,5 μM a ≤ 5,0 μM; C: > 5,0 μM

Ejemplo 3: Estudio de xenoinjerto *in vivo*: Efectividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de carcinoma de línea media NUT (NMC)

- 5 En este estudio se usan modelos de xenoinjerto de NMC en ratones. Las cohortes emparejadas de ratones con tumores establecidos se asignan al azar para recibir tratamiento con un compuesto de prueba o vehículo, administrado por inyección intraperitoneal diaria. Antes de la aleatorización y después de cuatro días de terapia, los ratones se evalúan mediante formación de imágenes con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET. También se realizan mediciones del volumen tumoral, al igual que las medidas de toxicidad o pérdida de peso. Los tumores se obtienen, se seccionan y se examinan inmunohistoquímicamente en busca de la oncoproteína BRD4-NUT, propagación celular, expresión de queratina, Ki67 nuclear y tinción TUNEL. Se preparan y analizan muestras apareadas de ratones tratados y no tratados usando protocolos estandarizados y software disponible en el mercado (es decir, ImageScept; Aperio Technologies).
- 10 15 Ejemplo 4: Estudio de xenoinjerto *in vivo*: Efectividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de cáncer de mama MCF-7

- 15 Los sedimentos de liberación prolongada que contienen 0,72 mg de 17-β estradiol se implantan subcutáneamente en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene FBS al 10 % a 37 °C en CO al 5 %. Las células se centrifugan y se resuspenden en 50 % de RPMI (sin suero) y 50 % de Matrigel a 1 x 10<sup>7</sup> células/ml. Las células 20 MCF-7 se inyectan por vía subcutánea (100 μl/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación del sedimento y el volumen del tumor (longitud x ancho 2/2) se controla cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen medio de ~ 200 mm<sup>3</sup> los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con un compuesto de prueba o un vehículo diariamente durante cuatro semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se controlan cada dos semanas durante todo el estudio. Al finalizar el período de tratamiento, se toman muestras de plasma y tumores para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

### III. Preparación de formas farmacéuticas de dosificación

30 Ejemplo 1: Comprimido oral

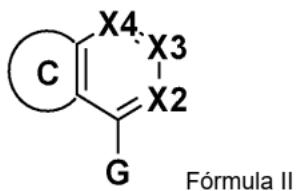
Se prepara un comprimido mezclando el 48 % en peso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el 45 % en peso de celulosa microcristalina, el 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa poco

## ES 2 868 355 T3

sustituida y el 2 % en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos se preparan mediante compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene en 250-500 mg.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

en la que,

el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido y que contiene al menos 10 un átomo de O, S o N;

X<sup>2</sup> es N o C-R<sup>12</sup>, en donde R<sup>12</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

X<sup>3</sup> es N o C-R<sup>13</sup>, en donde R<sup>13</sup> es -Y-Z, en la que

15 Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

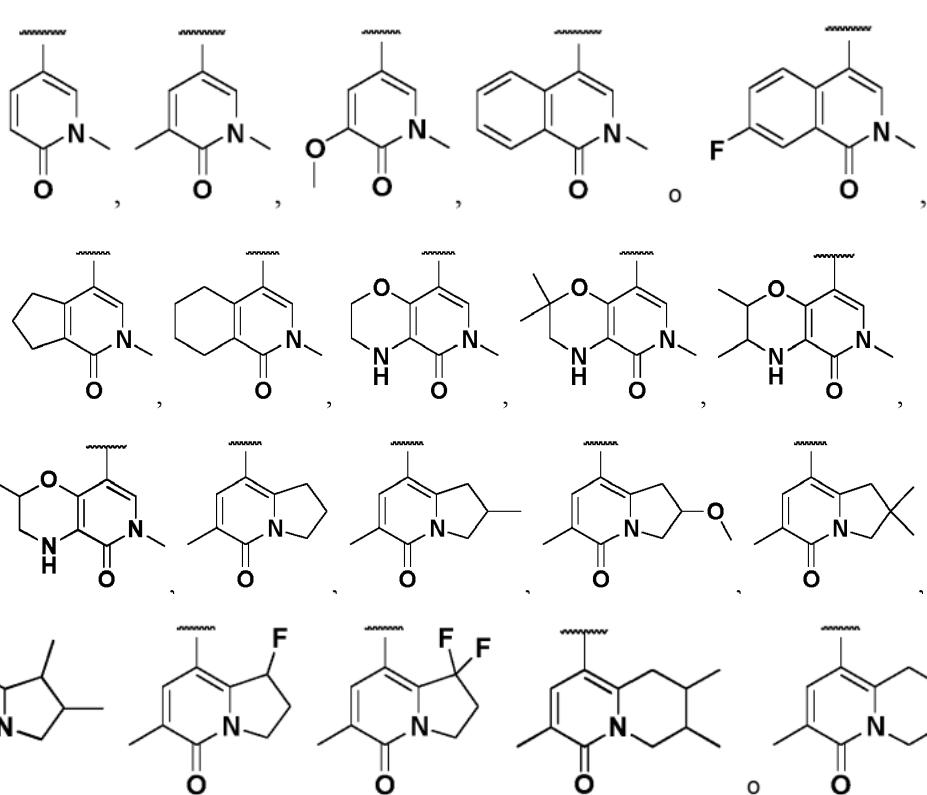
Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)COR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>3</sub>R<sup>b</sup>;

20 cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclicialquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclicialquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

25 X<sup>4</sup> es N o C-R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo, cicloalquilo o alcoxi; y G es:

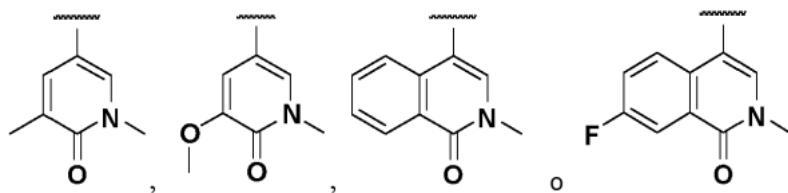
25



30

35 siempre que el compuesto de Fórmula III no sea 4-(2-etil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona, ni 4-(2-ciclopropil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es:

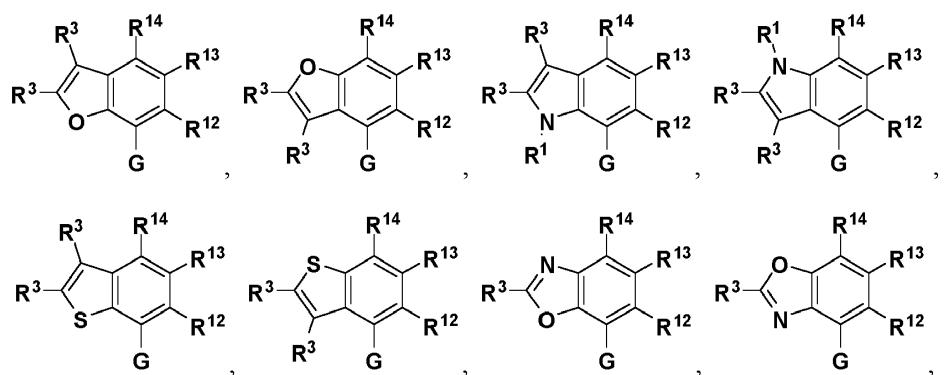


5 3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $X^2$ ,  $X^3$  o  $X^4$  es N.

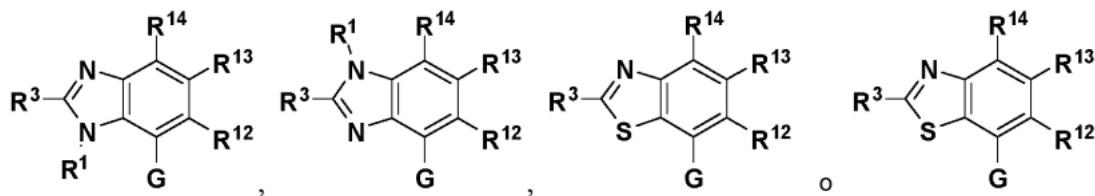
4. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $X^2$  es C-R<sup>12</sup>, o  $X^3$  es C-R<sup>13</sup> o  $X^4$  es C-R<sup>14</sup>.

10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de O, S o N.

15 6. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es:



20



y en donde:

25  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

$R^3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

30 7. El compuesto de la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$R^{13}$  es -Y-Z, en la que Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>- , Z es -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

$R^1$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

$R^3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

40

8. Una composición que comprende al menos uno de los siguientes compuestos:

5        5-(2-etil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona;  
       5-(2-ciclopropil-5-metilsulfonil-1-benzofuran-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2-ona;  
       1,3-dimetil-5-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il)piridin-2-ona;  
       2-metil-4-(5-metilsulfonil-2-fenil-1-benzofuran-7-il)isoquinolin-1-ona;  
       N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida;  
       N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida;  
       N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]propano-2-sulfonamida;  
 10      N-[2-ciclopentil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida;  
       N-[2-ciclopentil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida;  
       N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-metilbenzoimidazol-5-il]etanosulfonamida;  
       N-[2-ciclopropil-3-metil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)benzoimidazol-5-il]etanosulfonamida  
 15      5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetyl)-1,3-benzoxazol-7-il]-1,3-dimetilpiridin-2-ona;  
       N-[2-ciclopentil-7-(5-metoxi-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]etanosulfonamida;  
       5-[2-ciclopropil-5-(metilsulfonilmetyl)-1,3-benzoxazol-7-il]-3-metoxi-1-metilpiridin-2-ona;  
       N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida;  
       N-[2-ciclopropil-7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida;  
 20      N-[2-ciclopropil-7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-1-benzofuran-5-il]etanosulfonamida;  
       N-[7-(1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida;  
       N-[7-(2-metil-1-oxoisoquinolin-4-il)-2-fenil-1-benzofuran-5-il]metanosulfonamida;

o una sal farmacéutica de cualquiera de estos.

25      9. Un compuesto como se **caracteriza en** una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una composición farmacéutica de las mismas para su uso como un medicamento.

10. El compuesto o la composición farmacéutica del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el tratamiento del cáncer u otra enfermedad neoplásica.

30      11. El compuesto o la composición farmacéutica del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es carcinoma de línea media NUT, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, melanoma.

35      12. El compuesto o la composición farmacéutica del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es carcinoma de línea media NUT o cáncer de mama.

40      13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en donde el compuesto es 4-(2-etil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o 4-(2-ciclopropil-5-(metilsulfonil)benzofuran-7-il)-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.