

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 771**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07814272 .6**

96 Fecha de presentación: **20.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2069354**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Compuestos aza-benzofuranilo y métodos de utilización**

30 Prioridad:
21.08.2006 US 839161 P
22.12.2006 US 871591 P
11.05.2007 US 917623 P
18.06.2007 US 944741 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2012

73 Titular/es:
GENENTECH, INC.
1 DNA WAY
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, US

72 Inventor/es:
PRICE, Stephen;
WILLIAMS, Karen;
SAVY, Pierre Pascal;
DYKE, Hazel Joan;
MONTANA, John Gary;
STANLEY, Mark S. y
BAO, Liang

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

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).

ES 2 376 771 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos aza-benzofuranilo y métodos de utilización

5 [0001] CAMPO DE LA INVENCION

10 [0002] La presente invención se refiere a compuestos de azabenzofuranilo con actividad anti-cancerosa y/o anti-inflamatorio y más específicamente a compuestos de azabenzofuranilo que inhiben la actividad de MEK quinasa. La presente invención también se refiere a los compuestos para la utilización en métodos in vitro, in situ e in vivo de diagnóstico o tratamiento de células de mamífero, o condiciones patológicas asociadas.

[0003] ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0004] En la búsqueda por entender cómo Ras transmite las señales de crecimiento celular, el mecanismo de la MAP (proteína activada por mitógeno) quinasa (MAPK) ha surgido como la ruta clave entre El Ras unido a la membrana y el núcleo. El mecanismo de la MAPK comprende una cascada de sucesos de fosforilación que implican tres quinasas claves, concretamente Raf, MEK (MAP quinasa quinasa) y ERK (MAP quinasa). El Ras unido a GTP activo da lugar a la activación y la fosforilación indirecta de Raf quinasa. A continuación, Raf fosforila MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., Métodos in Enzymology 2001, 332, 417-431). A continuación, la MEK activada fosforila sus únicos sustratos conocidos, las MAP quinasas, ERK 1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK tiene lugar en Y204 y T202 para ERK1 y Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., Métodos in Enzymology 2001, 332, 417-431). La ERK fosforilada dimeriza y, a continuación, se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., Cell 1998, 93, 605-615). En el núcleo, la ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, que incluyen, pero sin limitación, el transporte nuclear, la transducción de señal, reparación de ADN, ensamblaje y translocación del nucleosoma, y procesamiento y traducción del ARNm (Ahn et al., Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de células con los factores de crecimiento conduce a la activación de ERK 1 y 2, lo cual da lugar a la proliferación y, en algunos casos, a la diferenciación (Lewis et al., Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49-139).

30 [0005] Ha habido fuertes evidencias de que las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de proteínas quinasas implicadas en el mecanismo de la MAP quinasa conducen a una proliferación celular incontrolada y, finalmente, en la formación de tumores, en enfermedades proliferativas. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan lugar a una activación continua de este mecanismo debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo de Rad unido a GTP activado, dando lugar de nuevo a la activación del mecanismo de la MAP quinasa. Las formas oncogénicas mutadas de Ras se hallan en el 60% de cánceres de colon y en más del 90% de cánceres pancreáticos, así como en muchos otros tipos de cánceres (Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones bRaf en más del 60% de los melanomas malignos (Davies, H. et al., Nature 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf da lugar a una cascada de MAP quinasa constitutivamente activa. Los estudios de muestras y líneas celulares de tumores primarios también han demostrado ser constitutivas o demostrado la sobreacción del mecanismo de la MAP quinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. et al., Oncogene 1999, 18, 813-822).

45 [0006] La MEK ha surgido como una diana terapéutica atractiva en el mecanismo en cascada de la MAP quinasa. La MEK, corriente debajo de Ras y Raf, es altamente específica para la fosforilación de MAP quinasa, de hecho, los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP quinasas, ERK1 y 2. Se ha observado que la inhibición de MEK presenta un potencial beneficio terapéutico en varios estudios. Por ejemplo, se ha observado que inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratones desnudos (Sebolt-Leopold et al., Nature-Medicina 1999, 5 (7), 810-816); Trachet et al., AACR Apr. 6-10, 2002, Poster #5426; Teclé, H. IBC 2.sup.nd International Conference of Protein Kinases, Sep. 9-10, 2002), bloquean la alodinia estática en animales (WO 01/05390 publicada el 25 de enero de 2001) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella et al., J Clin Invest 2001, 108 (6), 851-859).

55 [0007] También se han descrito varios inhibidores de MEK de molécula pequeña en, por ejemplo, WO02/06213, WO 03/077855 y WO03/077914. Aún existe la necesidad de nuevos inhibidores de MEK como agentes terapéuticos efectivos y seguros para el tratamiento de una variedad de estados patológicos proliferativos, tales como condiciones relacionadas con la hiperactividad de MEK, así como enfermedades moduladas por la cascada de MEK.

60 [0008] El documento WO 2005/061476 A2 describe aroilfuranos y aroiltipohenos y usos de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y autoinmunes.

[0009] El documento US 6 653 346 describe derivados de benzofuranilo que son útiles en el tratamiento de condiciones isquémicas o inflamatorias y en la fabricación de formulaciones farmacéuticas y cosméticas para el tratamiento de dichas condiciones.

65 [0010] El documento EP 1 582 521 A describe derivados de aza-benzofuranilo que son útiles en el tratamiento de

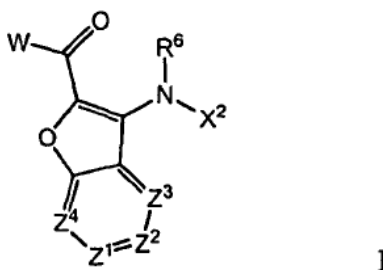
enfermedades causadas por trombos o émbolos.

[0011] El documento WO 2005/047292 A describe derivados de tienopirimidina como inhibidores de tirosina quinasas, especialmente TIE-2, y Raf-quinasas útiles en el tratamiento de tumores.

[0012] El documento WO 2007/027855 A describe compuestos aza-benzofuranilo que son útiles para la inhibición de Raf-quinasas y para el tratamiento de trastornos mediados por las mismas.

[0013] DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0014] La presente invención se refiere en general a compuestos de aza-benzofurano de Fórmula I (y/o solvatos y sales de los mismos) con actividad anticancerosa y/o antiinflamatoria, y más específicamente, con actividad inhibidora MEK quinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos e inflamatorios se caracterizan por la modulación de la función de MEK quinasa, por ejemplo, mediante mutaciones o la sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención y las composiciones de las mismas son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como el cáncer y/o enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide.



en la que:

Z¹ es CR¹;

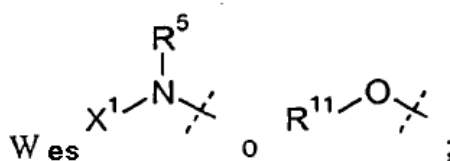
Z² es CR² o N;

Z³ es CR³ o N;

Z⁴ es CR⁴ o N;

donde uno o dos de Z², Z³, y Z⁴ son N;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)R¹¹, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;



R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H o alquilo C₁-C₁₂;

X¹ se selecciona entre R¹¹, -OR¹¹, -S(O)R¹¹, y -S(O)₂R¹¹; cuando X¹ es R¹¹ o -OR¹¹, R¹¹ o -OR¹¹ de X¹ y -R⁵ se combinan opcionalmente juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, y R²¹;

X² es arilo

R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo,

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂

m y n se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

Y es independientemente O, NR¹¹, o S;

donde cada uno de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ está opcionalmente independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionado independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)NR¹⁶R¹⁷, y R²¹,

cada R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo,

heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆),

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂;

R²¹ es alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde cada miembro de R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, oxo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆),

cada Y' es independientemente O, NR²², o S; y

R²² es H o alquilo C₁-C₁₂.

[0015] La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Las presentes composiciones también son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

[0016] La presente invención es útil en un método de inhibición de crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico.

[0017] La presente invención también es útil en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico.

[0018] La presente invención incluye los presentes compuestos para utilizar en el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamífero, organismos, o condiciones patológicas asociadas.

[0019] DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE EJEMPLO

[0020] A continuación, se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas que se acompañan. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones. En cambio, la presente invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes incluidos en el alcance de las reivindicaciones. En el caso de que una o más entre la bibliografía incorporada, patentes y materiales similares difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, los términos definidos, la utilización de los términos, las técnicas descritas, o similares, la presente solicitud predomina

[0021] DEFINICIONES

[0022] El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo se incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)CH₃), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

[0023] El término "alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp², donde el radical alqueniilo incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Entre los ejemplos se incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), y similares.

[0024] El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce

átomos de carbono con por lo menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace sp carbono-carbono. Entre los ejemplos se incluyen, pero sin limitación, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

[0025] Los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, “anillo carbocíclico” y “cicloalquilo” se refieren a un anillo monovalente no aromático saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tiene de 7 a 12 átomos de carbono se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos en el anillo se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] ó [6,6], o como sistemas puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Entre los ejemplos de carbociclos monocíclicos se incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

[0026] “Ariolo” significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-28 átomos de carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos ariolos se representan en las estructuras de ejemplo como “Ar”. Ariolo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los grupos ariolo habituales incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares.

[0027] Los términos “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” se utilizan indistintamente en la presente invención y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a 18 átomos en el anillo, en que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de átomos en el anillo C, donde uno o más átomos en el anillo está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. “Heterociclilo” también incluye radicales, donde los radicales heterociclos se fusionan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Los grupos espiro también se incluyen en el alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico donde los átomos en el anillo están sustituidos con grupos oxo ($=\text{O}$) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0028] El término “heteroarilo” se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5 ó 6 miembros e incluye sistemas anulares fusionados (por lo menos uno de los cuales es aromático) de 5-18 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo.

[0029] Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono o nitrógeno cuando esto sea posible. A modo de ejemplo no limitante, los heterociclos o heteroarilos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, ó 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5, ó 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4, ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4, ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 ó 3 de una aziridina, la posición 2, 3, ó 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, ó 8 de una isoquinolina.

[0030] A modo de ejemplo no limitante, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un

isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

[0031] El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en el heteroarilo o heterociclilo incluyen las formas oxidadas, tales como $N^+ \rightarrow O^-$, $S(O)$ y $S(O)_2$.

[0032] Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, donde el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o expansión del cáncer. Para los objetivos de la invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de una enfermedad, el retraso o ralentización de la progresión de una enfermedad, la mejora o paliación del estado de una enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar la supervivencia prolongada en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya presentan la condición o trastorno, así como aquellos propensos a presentar la condición o trastorno en que la condición o trastorno debe prevenirse.

[0033] La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto descritas en la presente invención. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierto grado, el crecimiento de tumores; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Siempre que el fármaco pueda evitar el crecimiento y/o eliminar células cancerosas existentes, puede ser citoestático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la velocidad de respuesta (RR).

[0034] Los términos "crecimiento celular anormal" y "trastornos hiperproliferativo" se utilizan indistintamente en esta solicitud. "Crecimiento celular anormal", tal como se utiliza en la presente invención, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, la pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de un receptor tirosina quinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que tiene lugar la activación de tirosina quinasa aberrante; (3) cualquier tumor que prolifera mediante receptor tirosina quinasa; (4) cualquier tumor que prolifera mediante la activación de serina/treonina quinasa aberrante; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativa en las que tiene lugar la activación de serina/treonina quinasa aberrante.

[0035] Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracterizan habitualmente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, tumores de carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o linfoma. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen, cáncer de célula escamosa (por ejemplo, cáncer de célula escamosa epitelial), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hematoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o útero, carcinoma de glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, leucemia aguda, así como cáncer de cabeza/cerebro y cuello.

[0036] Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracil), Leucovorin, Rapamycin (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclosfosfamida CYTOXAN®, sulfonatos de alquilo, tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas, tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente, bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo, el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo, los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil,

clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, umostaza de uracilo; nitrosureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma III y caliqueamicina omega1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibiótico enedina de cromoproteínas relacionadas), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinis, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiomicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de Purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido amino-evulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epitolona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (sin cremóforo), formulaciones de paclitaxel de nanopartículas modificadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranmbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINA® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

[0037] También se incluyen en la definición de "agente terapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de la hormona en tumores, tales como antiestrógenos y moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERMs), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regular la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozole), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDAX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano del nucleósido de citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en los mecanismos de señalización implicados en la proliferación celular aberrante, tal como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas por terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables. Otros agentes antiangiogénicos incluyen inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteínasa 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteínasa 9), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), e inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF. Ejemplos de dichos inhibidores de matriz metaloproteínasa útiles que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos/composiciones se describen en WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, Patente U.S. No. 5,863,949, Patente U.S. No. 5,861,510, y EP 780,386. Entre los ejemplos de inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF se incluyen 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilometoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilopropoxi)-quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), y compuestos, tales como los descritos en Publicaciones PCT Nos. WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, y WO 98/13354).

[0038] Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos incluyen inhibidores de PI3K (fosfoinositido-3 quinasa), tales como los descritos en Yaguchi et al (2006)

Jour of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; US 6703414; y WO 97/15658. Ejemplos específicos de dichos inhibidores de PI3K incluyen SF-1126 (Inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (Inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (Inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.).

[0039] El término “enfermedades inflamatorias” tal como se utilizan en esta solicitud, incluye, pero sin limitación, artritis reumatoide, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el pulmón, enfermedad fibrótica en el hígado y el riñón, enfermedad de Cohn, enfermedades dérmicas, tales como psoriasis, eczema y escleroderma, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades y trastornos relacionados con complicaciones diabéticas, fallo orgánico fibrótico en órganos, tales como pulmón, hígado, riñón y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como síndrome coronario agudo.

[0040] Un “agente antiinflamatorio” es un compuesto útil en el tratamiento de la inflamación. Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes terapéuticos de proteína inyectables, tales como Enbrel®, Remicade®, Humira® y Kinaret®. Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos (NDICHOS), tales como ibuprofeno o aspirina (que reducen el hinchamiento y alivia el dolor); fármacos antireumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs), tales como metotrexato; 5-aminosalicilatos (sulfasalazina y agenes libres de sulfato); corticosteroides; inmunomoduladores, tales como 6-mercaptoputina (“6-MP”), azatioprina (“AZA”), ciclosporinas, y modificadores de respuesta biológica, tales como Remicade. RTM. (infliximab) y Enbrel.RTM. (etanercept); factores de crecimiento de fibroblastos; factores de crecimiento derivados de plaquetas; bloquadores de enzimas, tales como Arava.RTM. (leflunomida); y/o un agente protector de cartílagos, tal como ácido hialurónico, glucosamina, y condroitina.

[0041] Un “liposoma” es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensoactivos que es útil para la administración de un fármaco (tal como los inhibidores de MEK descritos en la presente invención y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen normalmente en forma de bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas biológicas.

[0042] El término “prospecto” se utiliza para referirse a instrucciones incluidas normalmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos que contienen la información sobre las indicaciones, utilización, dosis, administración, contraindicaciones y/o avisos referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos.

[0043] El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición de la correspondiente imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles en su respectiva imagen especular.

[0044] El término “estereoisómero” se refiere a compuestos que presentan una constitución y conectividad química idénticas, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no se pueden interconvertir mediante la rotación sobre enlaces simples.

[0045] “Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imagen especular entre sí. Los diastereómeros presentan propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de resolución elevada, tales como cristalización, electroforesis y cromatografía.

[0046] “Enantiómeros” se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imagen especular superpuesta entre sí.

[0047] Las definiciones estereoquímicas y convenciones utilizadas en general en la presente invención se siguen el documento S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la moléculas sobre su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se utilizan para indicar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) ó l que el compuesto es levorotatorio. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrorotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imagen especular entre sí. Un

estereoisómero específico también puede referirse como un enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo como una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, que puede tener lugar cuando no ha habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

[0048] El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros protrónicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos electrones de enlace.

[0049] La frase "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención. Ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)) sales, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraion. EL contraion puede ser un grupo orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En los casos en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

[0050] Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanolsulfónico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

[0051] Si el compuesto de la presente invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Entre los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primaria, secundaria y terciaria, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

[0052] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición deben ser compatibles química y/o toxicológicamente con los ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero tratado con los mismos.

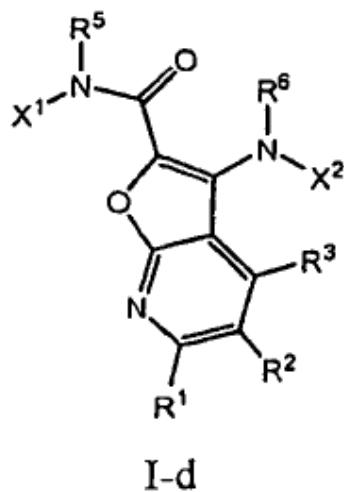
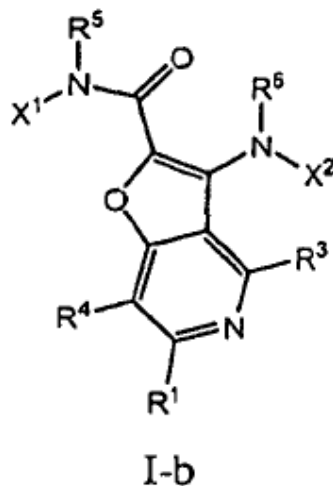
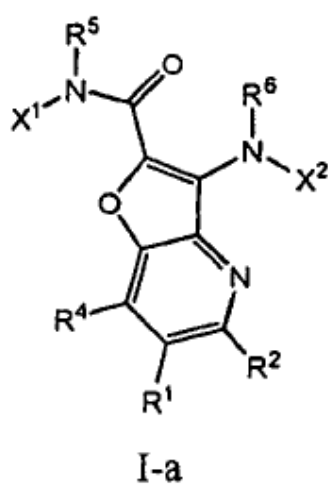
[0053] Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

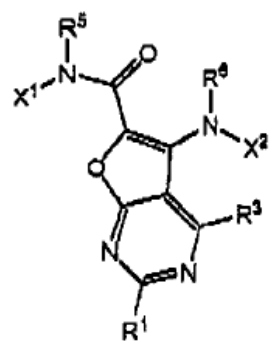
[0054] El término "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se utiliza habitualmente para bloquear o proteger una función particular, a la vez que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amina" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amina en el compuesto. Entre los grupos protectores de amina adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benziloxycarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la función hidroxilo. Entre los grupos protectores adecuados se incluyen acetilo y triaquisililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a una sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la función carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo habituales incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil) etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo, y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su utilización, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[0055] Los términos "compuesto de la invención" y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de fórmula

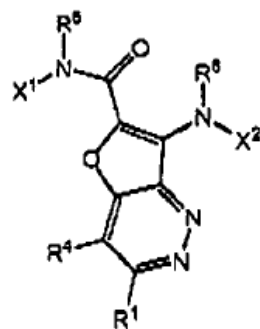
I", a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos de Fórmula I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

[0056] La presente invención proporciona compuestos de azabenzofuranilo de Fórmula I descritos anteriormente útiles como inhibidores de quinasa, particularmente útiles como inhibidores de MEK quinasa. La presente invención incluye compuestos de fórmulas I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, y III-g, y todas las otras variables definidas en la Fórmula I.

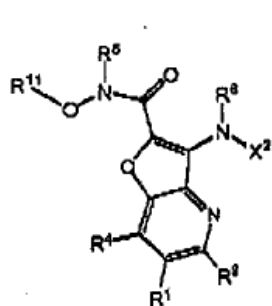




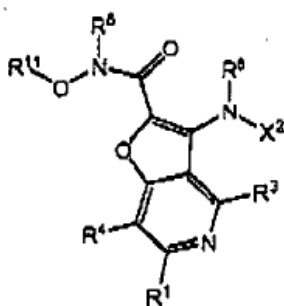
I-f



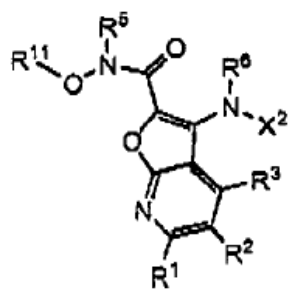
I-g



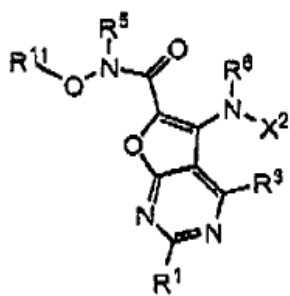
II-a



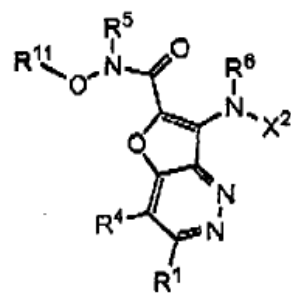
II-b



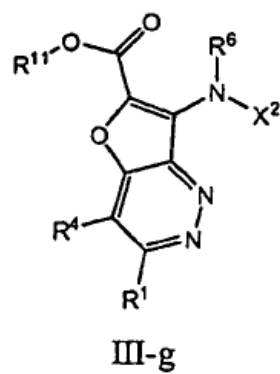
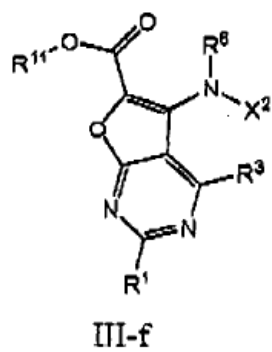
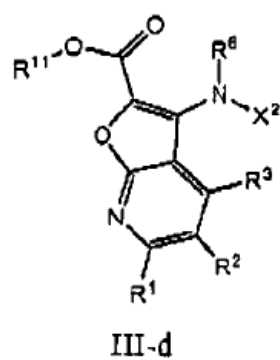
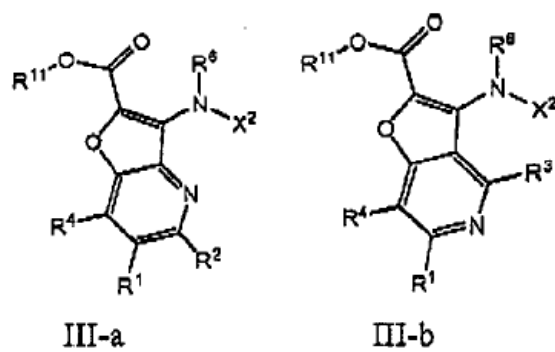
II-d



II-f



II-g



[0057] En una realización de la presente invención, los compuestos son de las fórmulas I-b, I-f, I-g, II-b, II-f, II-g, III-b, III-f y III-g y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I.

[0058] En una realización de la presente invención, R^1 es H, halo, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, o alquilo C_1-C_6 , y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, o III-g.

[0059] En otra realización de la presente invención, R^1 es H, halo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-NR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_1-C_6 , o $-OR^{11}$ donde R^{11} es H o alquilo C_1-C_6 ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, o III-g.

[0060] En otra realización de la presente invención, R^1 es H, Cl, CN, CF_3 , metilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, o $-OCH_3$; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, o III-g.

[0061] En otra realización de la presente invención, R^1 es H; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, o III-g.

[0062] En una realización de la presente invención, R^2 es H, halo, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, o alquilo C_1-C_6 , y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-d, II-a, II-d, III-a o III-d, o tal como se han definido anteriormente.

[0063] En otra realización de la presente invención, R^2 es H, halo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-NR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_1-C_6 , o $-OR^{11}$ donde R^{11} es H o alquilo C_1-C_6 ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-d, II-a, II-d, III-a, o III-d, o tal como se han definido anteriormente.

[0064] En otra realización de la presente invención, R^2 es H, C_1 , CN, CF_3 , metilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, o $-OCH_3$; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-d, II-a, II-d, III-a o III-d, o tal como se han definido anteriormente.

[0065] En una realización de la presente invención, R^3 es H, halo, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, o alquilo C_1-C_6 , y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-d, II-a, II-d, III-a, o III-d, o tal como se han definido anteriormente.

[0066] En otra realización de la presente invención, R^3 es H, halo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-d, II-a, II-d, III-a, o III-d, o tal como se han definido anteriormente.

[0067] En otra realización de la presente invención, R^3 es H, F, CF_3 , o metilo; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-d, II-a, II-d, III-a, o III-d, o tal como se han definido anteriormente.

[0068] En otra realización de la presente invención, R^3 es H, F, C_1 , CF_3 , metilo o CN; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-d, II-a, II-d, III-a, o III-d, o tal como se han definido anteriormente.

[0069] En una realización de la presente invención, R^4 es H, halo, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, o alquilo C_1-C_6 , y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-g, II-a, II-b, II-g, III-a, III-b, o III-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0070] En otra realización de la presente invención, R^4 es H, halo, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$ o $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_1-C_6 , o $-OR^{11}$ donde R^{11} es H o alquilo C_1-C_6 ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-g, II-a, II-b, II-g, III-a, III-b, o III-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0071] En otra realización de la presente invención, R^4 es H, Br, Cl, CN, CF_3 , $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)_nHCH_3$, $-C(O)_n(CH_3)_2$, $-OH$, o $-OCH_3$; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-g, II-a, II-b, II-g, III-a, III-b, o III-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0072] En otra realización de la presente invención, R^4 es H, Br, Cl, CN, CF_3 , $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)_nHCH_3$, $-C(O)_n(CH_3)_2$, $-OH$, o $-OCH_3$; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-g, II-a, II-b, II-g, III-a, III-b, o III-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0073] En otra realización de la presente invención, R^4 es Halo, $-OH$, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por halo; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-g, II-a, II-b, II-g, III-a, III-b, o III-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0074] En otra realización de la presente invención, R^4 es independientemente Cl, Br, Me, Et, F, CHF_2 , CF_3 , o $-OH$; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-g, II-a, II-b, II-g, III-a, III-b, o III-g, o tal como

se han definido anteriormente.

[0075] En una realización de la presente invención, R^5 es H o alquilo C_1-C_6 ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, o II-g o tal como se han definido anteriormente.

[0076] En otra realización de la presente invención, R^5 es H o metilo; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, o II-g o tal como se han definido anteriormente.

[0077] En otra realización de la presente invención, R^5 es H; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, o II-g o tal como se han definido anteriormente.

[0078] En otra realización de la presente invención, R^5 es metilo; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, o II-g o tal como se han definido anteriormente.

[0079] En una realización de la presente invención, R^6 es H o alquilo C_1-C_6 ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, III-a, III-b, III-d, III-f o III-g o tal como se han definido anteriormente.

[0080] En otra realización de la presente invención, R^6 es H o metilo; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, III-a, III-b, III-d, III-f o III-g o tal como se han definido anteriormente.

[0081] En otra realización de la presente invención, R^6 es H; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, III-a, III-b, III-d, III-f o III-g o tal como se han definido anteriormente.

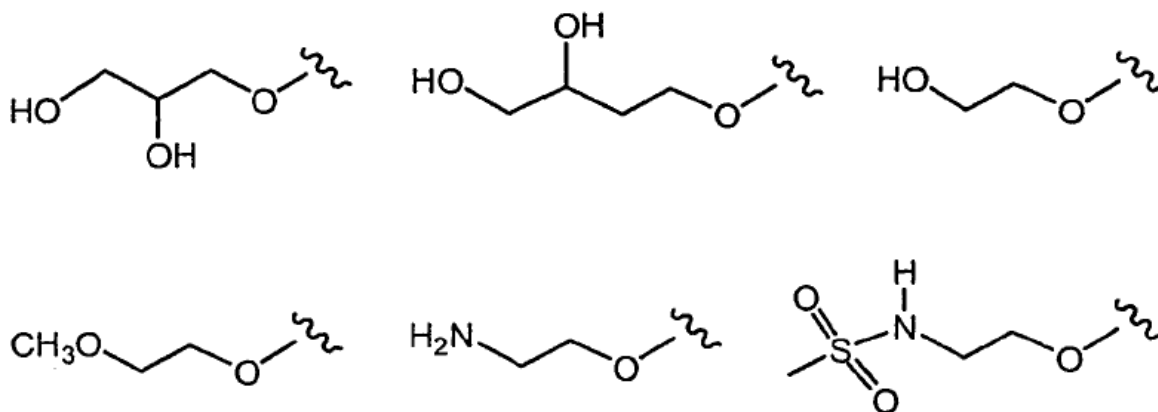
[0082] En otra realización de la presente invención, R^6 es metilo; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, III-a, III-b, III-d, III-f o III-g o tal como se han definido anteriormente.

[0083] En una realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} (es decir, Fórmula II-a a II-i); y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g, o tal como se han definido anteriormente.

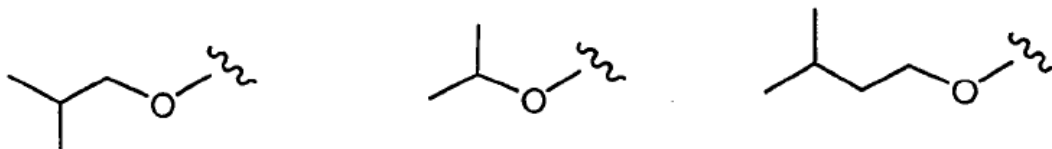
[0084] En una realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} donde R^{11} es H; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0085] En otra realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} donde R^{11} es alquilo C_1-C_{12} (por ejemplo, alquilo C_1-C_6) sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y)OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y)R^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y)R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y)OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y)R^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y)OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y)R^{16}R^{17}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

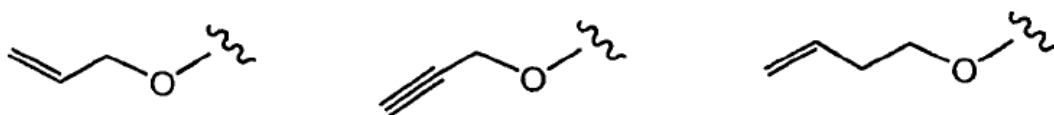
[0086] En otra realización de la presente invención, X^1 es:



5

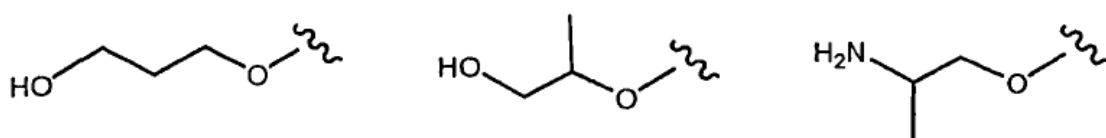


10

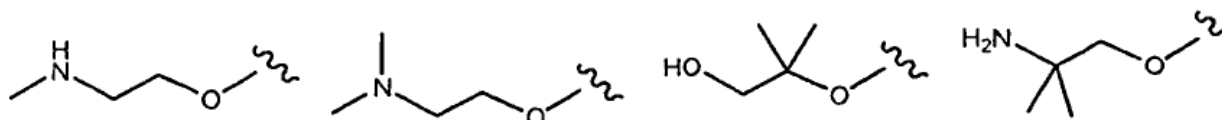


15

20

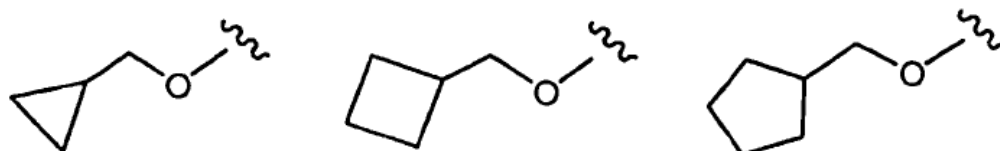


25



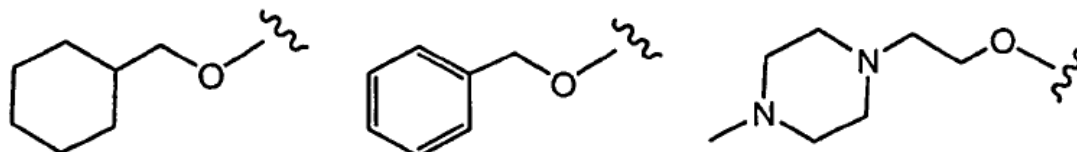
30

35

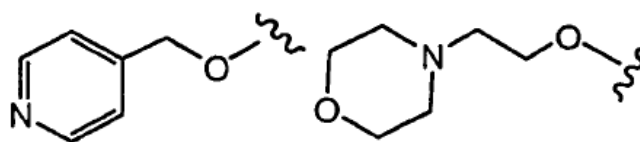


40

45

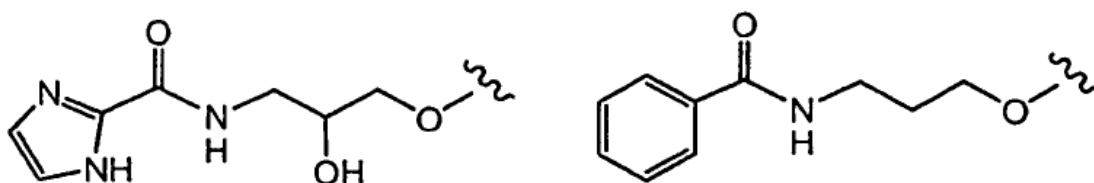


50

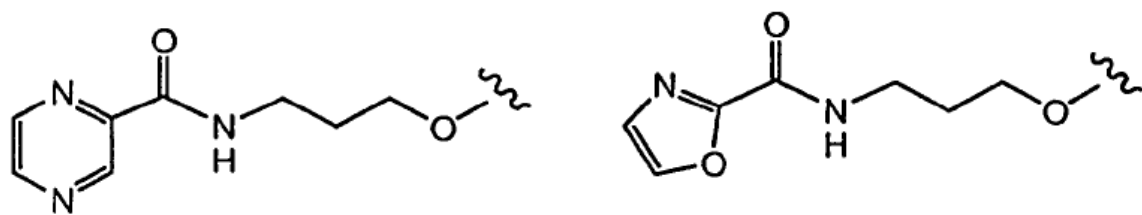


55

60

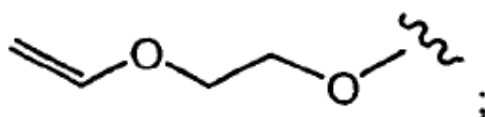


65



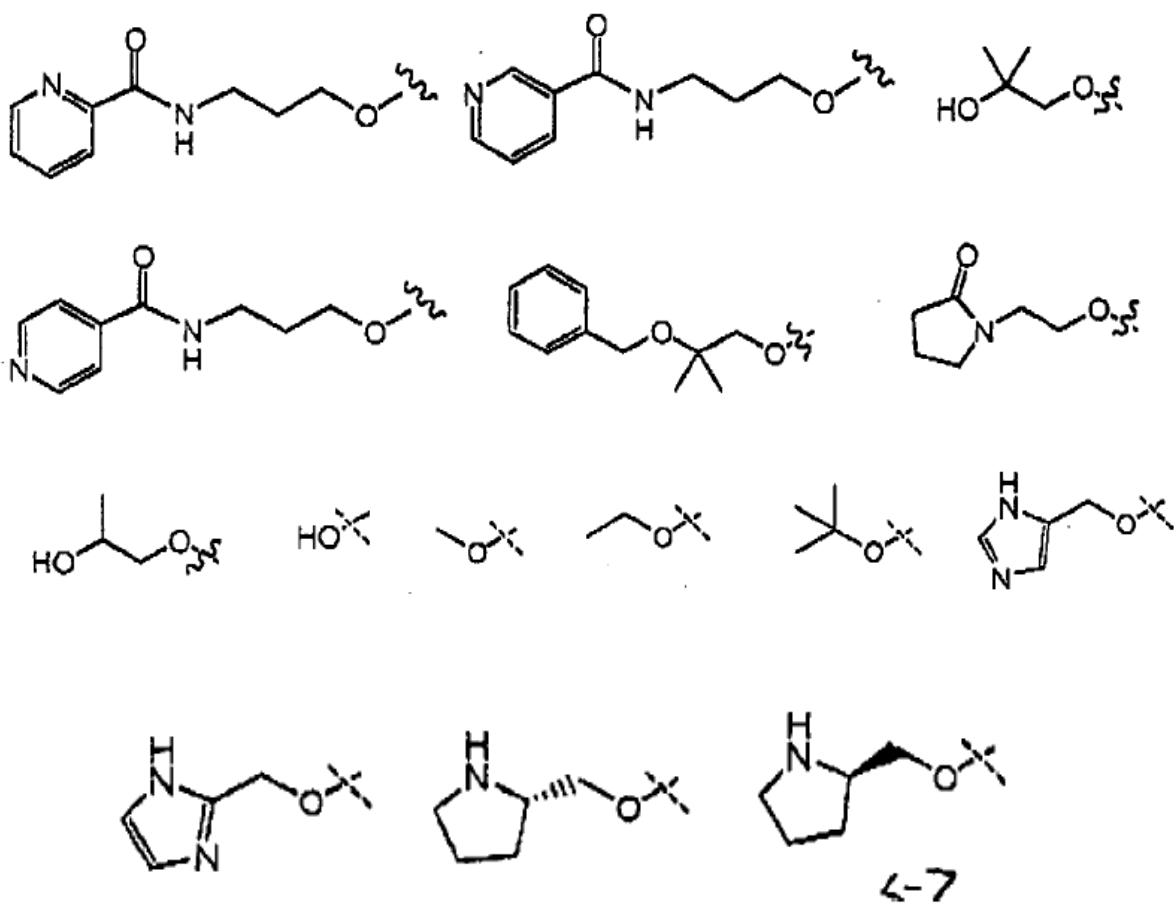
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0087] En otra realización de la presente invención, X^1 es



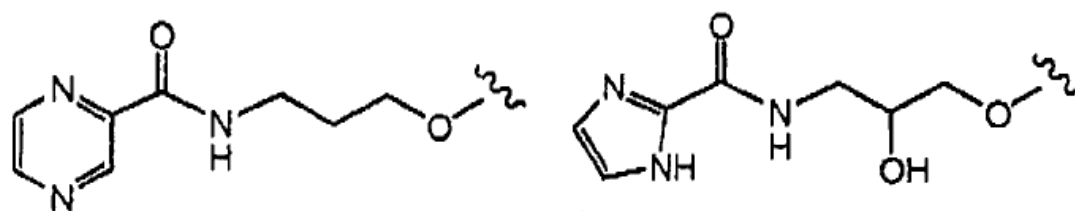
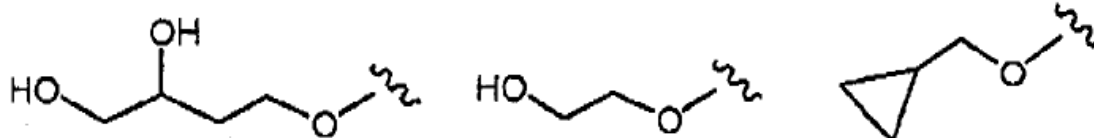
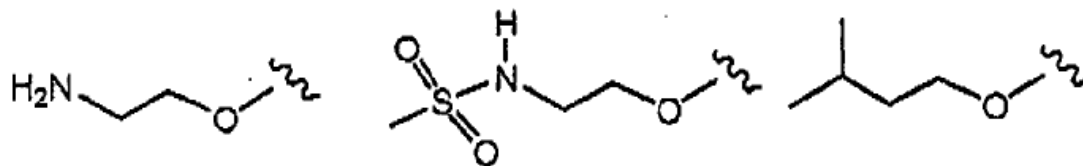
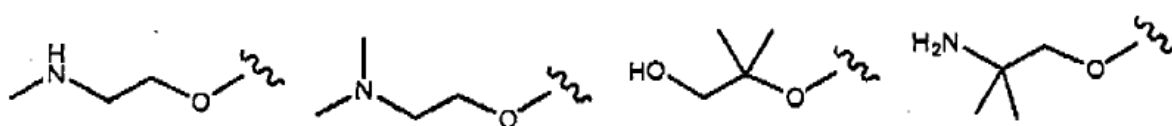
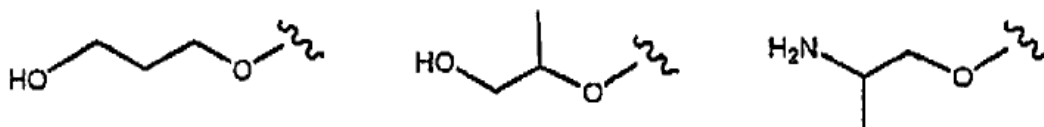
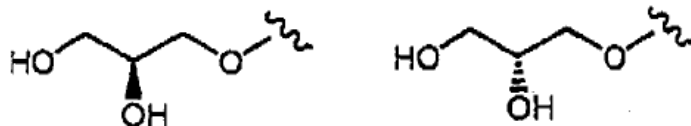
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0088] En otra realización de la presente invención, X^1 es



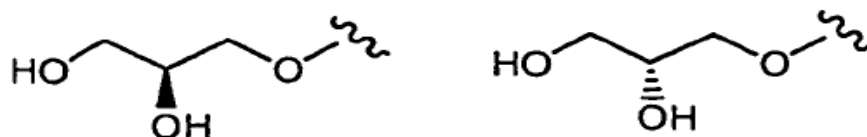
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

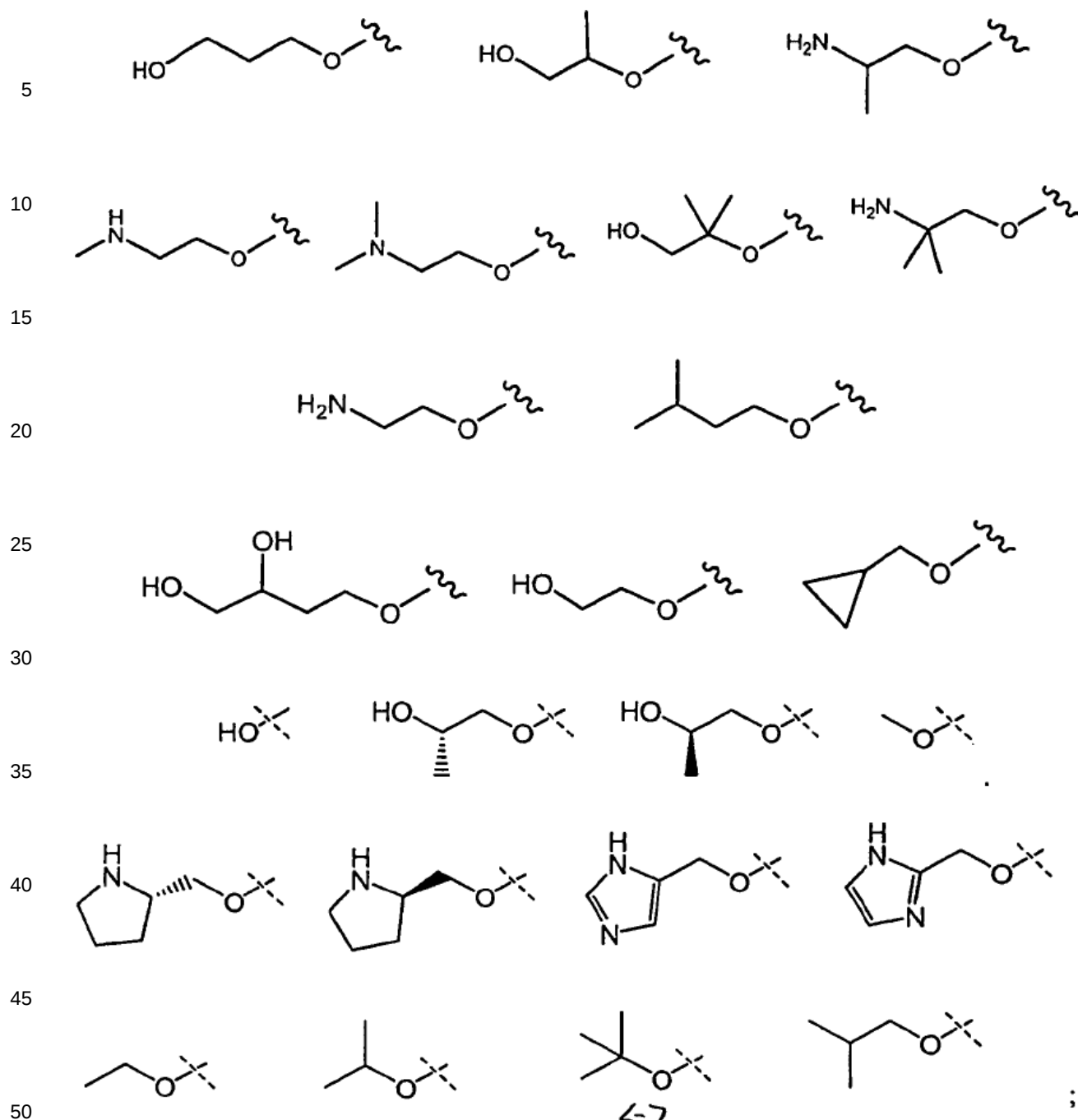
[0089] En otra realización de la presente invención, X^1 es



y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0090] En otra realización de la presente invención, X^1 es





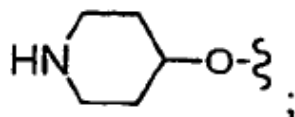
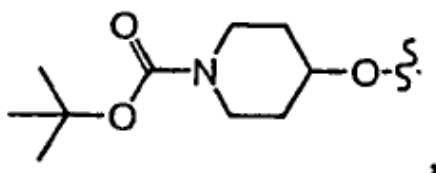
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f, o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0091] En otra realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} donde R^{11} es heterociclilo (por ejemplo, heterociclilo de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si$ (alquilo C_1-C_6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y)R^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}R^{17}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se definen anteriormente.

[0092] En otra realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} donde R^{11} es heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si$ (alquilo C_1-C_6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$, -

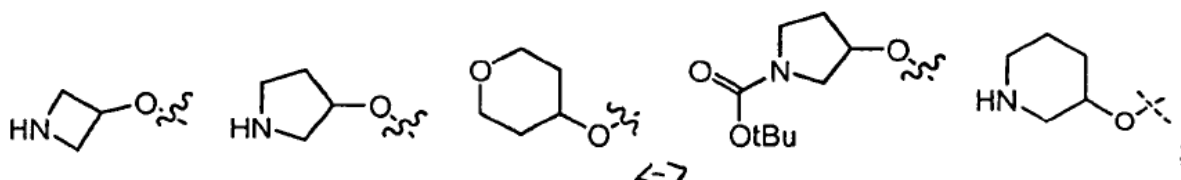
$(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{SR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{NR}^{18}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{OC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n \text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, y R^{21} , y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-b, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0093] En otra realización de la presente invención, X^1 es



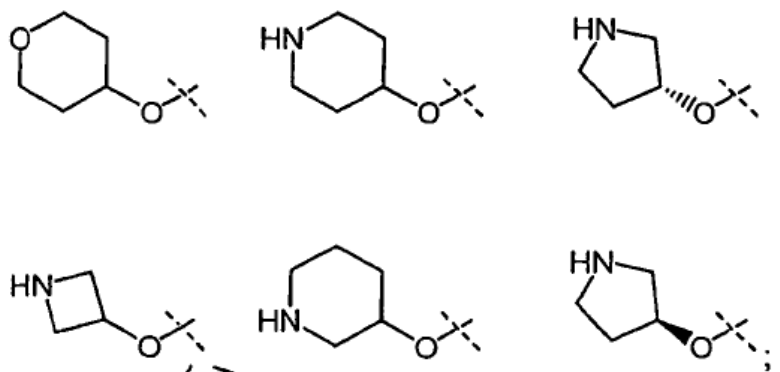
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-b, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0094] En otra realización de la presente invención, X^1 es



y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-b, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0095] En otra realización de la presente invención, X^1 es

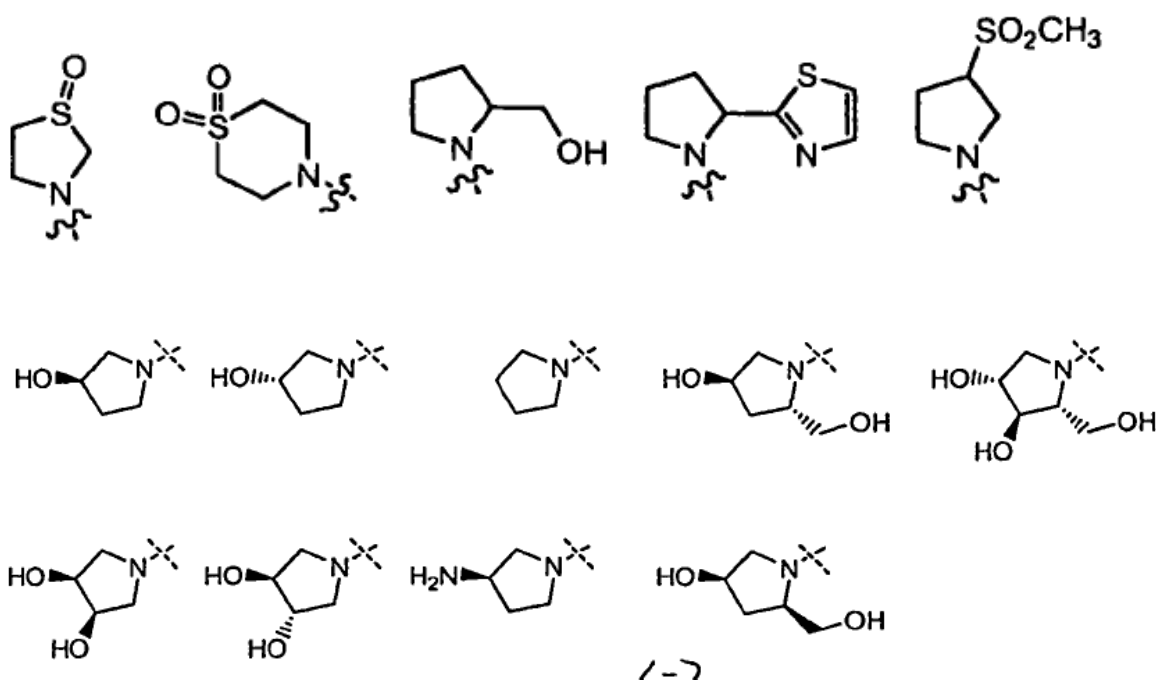


y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-b, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0096] En una realización de la presente invención, X^1 es R^{11} , y X^1 y R^5 se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

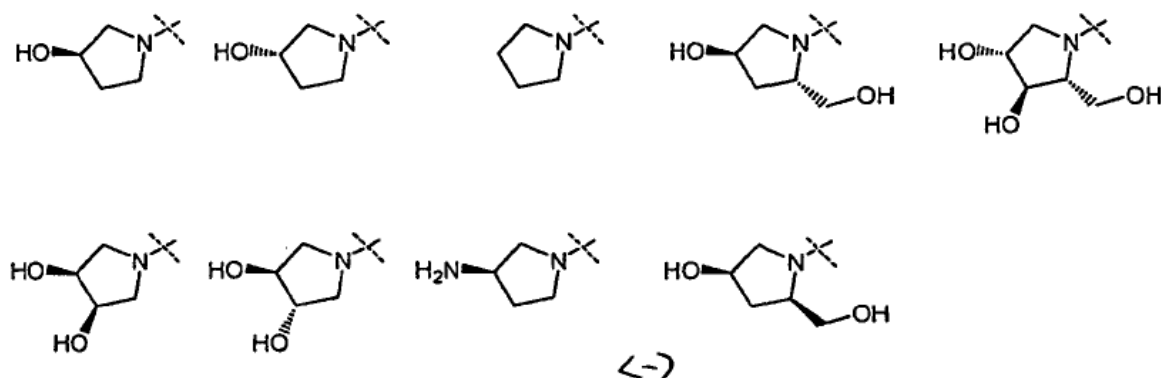
[0097] En otra realización de la presente invención, X^1 es R^{11} , y X^1 y R^5 se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo cíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0098] En otra realización de la presente invención, W es:



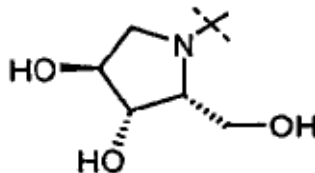
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0099] En otra realización de la presente invención, W es:



y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

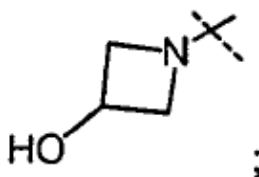
[0100] En otra realización de la presente invención, W es:



y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0101] En una realización de la presente invención, X^1 es R^{11} , y X^1 y R^5 se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 4 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0102] En otra realización de la presente invención, W es:



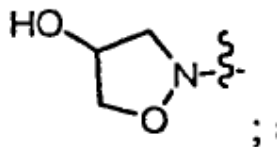
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0103] En una realización de la presente invención, X^1 es $-OR^{11}$, y $-OR^{11}$ de X^1 y R^5 se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0104] En otra realización de la presente invención, X^1 es $-OR^{11}$, y $-OR^{11}$ de X^1 y R^5 se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a to I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[0105] En otra realización de la presente invención, X^1 es $-OR^{11}$, y $-OR^{11}$ de X^1 y R^5 se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo cíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f, o I-g o tal como se han definido anteriormente.

[0106] En otra realización de la presente invención, W es:



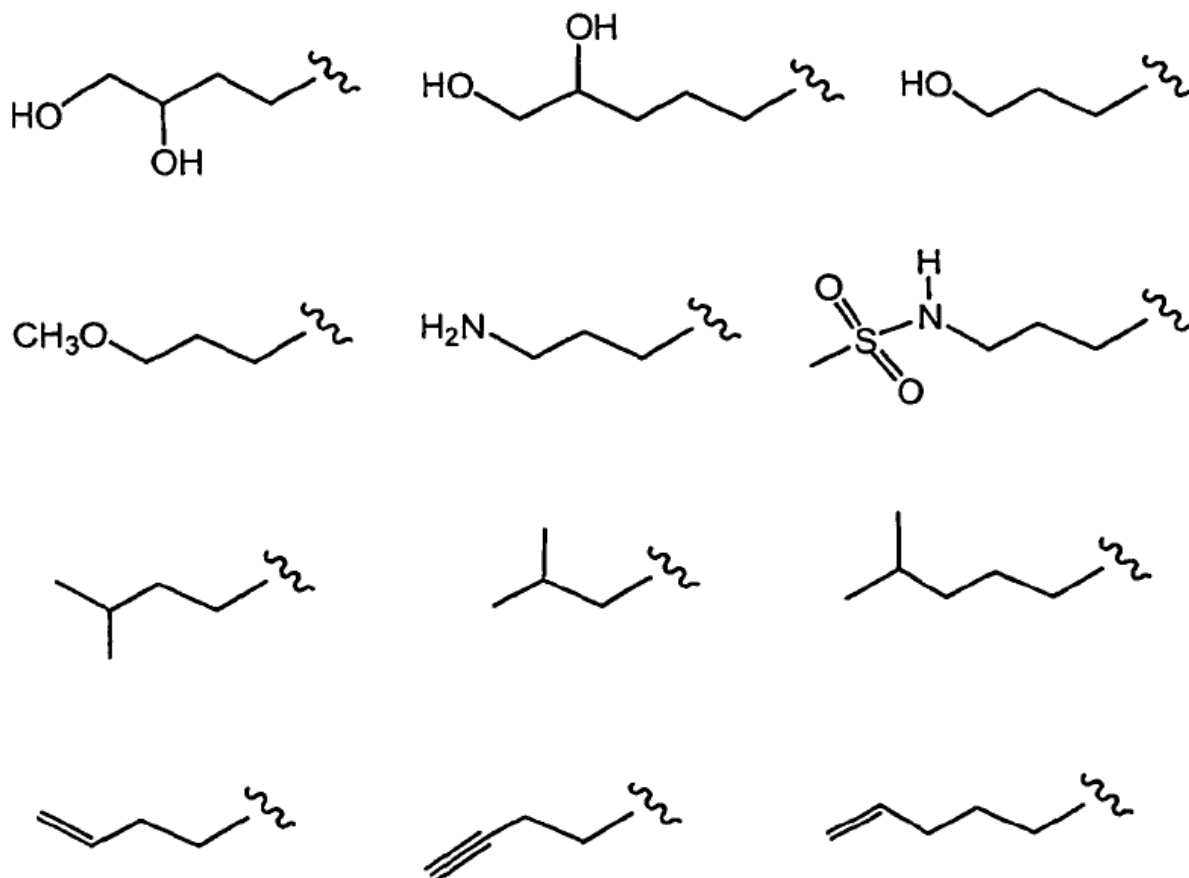
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I o I-a, I-b, I-d, I-f, o I-g o tal como se han definido anteriormente.

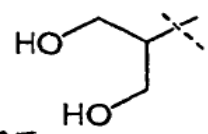
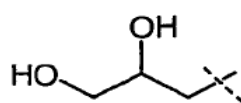
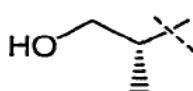
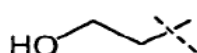
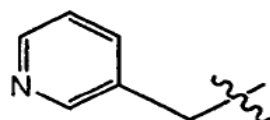
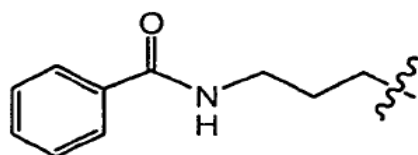
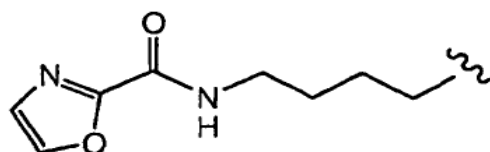
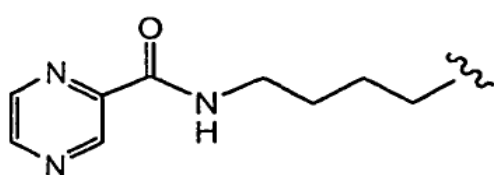
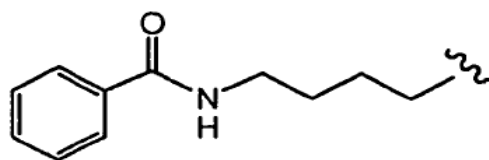
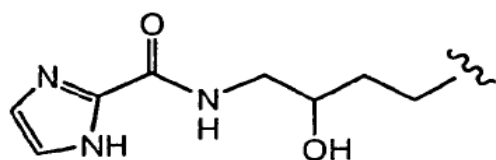
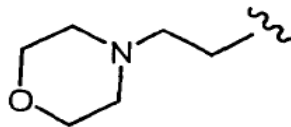
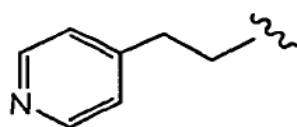
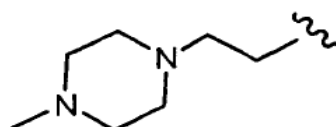
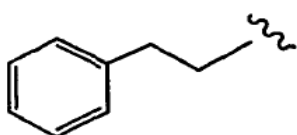
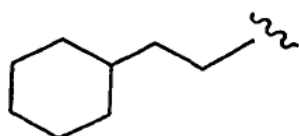
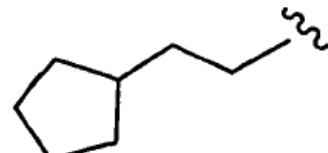
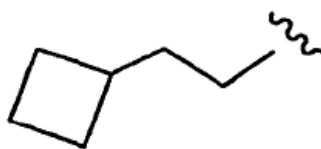
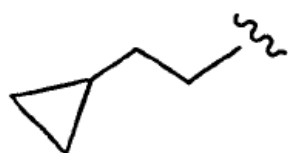
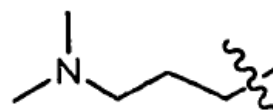
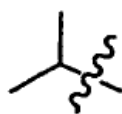
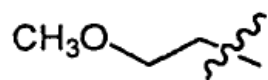
[0107] En una realización de la presente invención, X^1 es R^{11} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f o I-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0108] En otra realización de la presente invención, X^1 es R^{11} donde R^{11} es H; todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f o I-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0109] En otra realización de la presente invención, X^1 es R^{11} donde R^{11} es alquilo C_1 - C_{12} (por ejemplo, alquilo C_1 - C_6) sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{17}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, o I-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0110] En otra realización de la presente invención, X^1 es

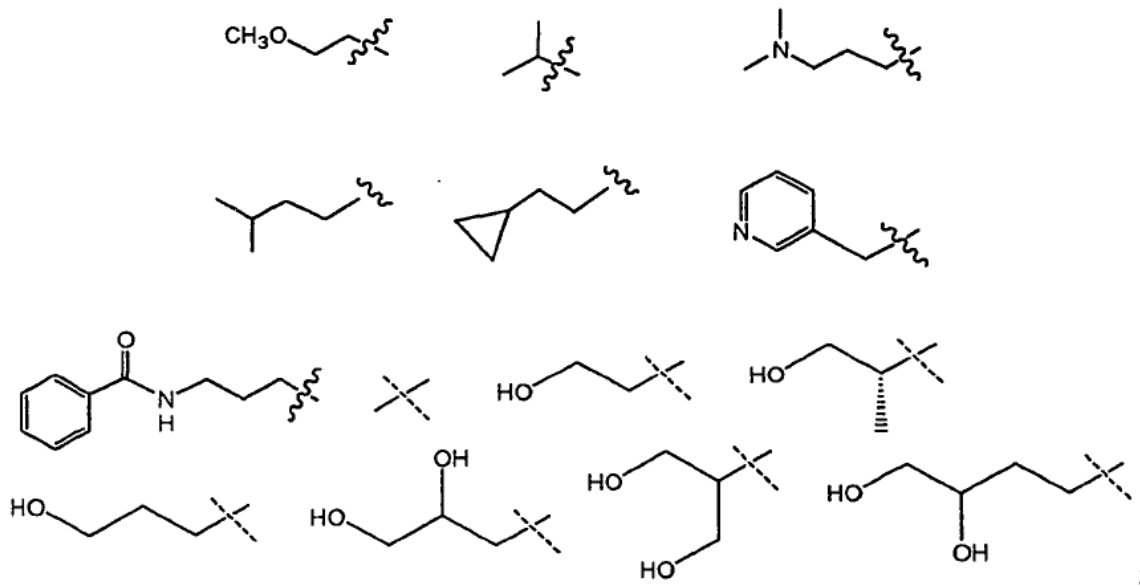




;

y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, o I-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0111] En otra realización de la presente invención, X^1 es



y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f o I-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0112] En otra realización de la presente invención, X^1 es $-S(O)_2R^{11}$, y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f o I-g, o tal como se han definido anteriormente.

[0113] En otra realización de la presente invención, X^1 es $-S(O)_2R^{11}$ donde R^{11} es H o metilo; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f o I-g, o tal como se han definido anteriormente.

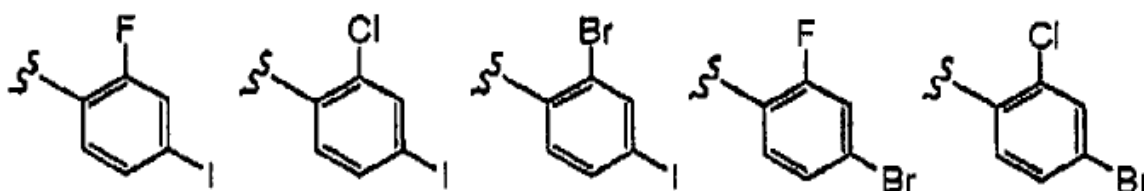
[0114] En una realización de la presente invención, W es -OR¹¹ (es decir, Fórmula III-a, III-b, III-d, III-f o III-g) donde R¹¹ de W es H o alquilo C₁-C₁₂; y todas las otras variables tal como se definen anteriormente.

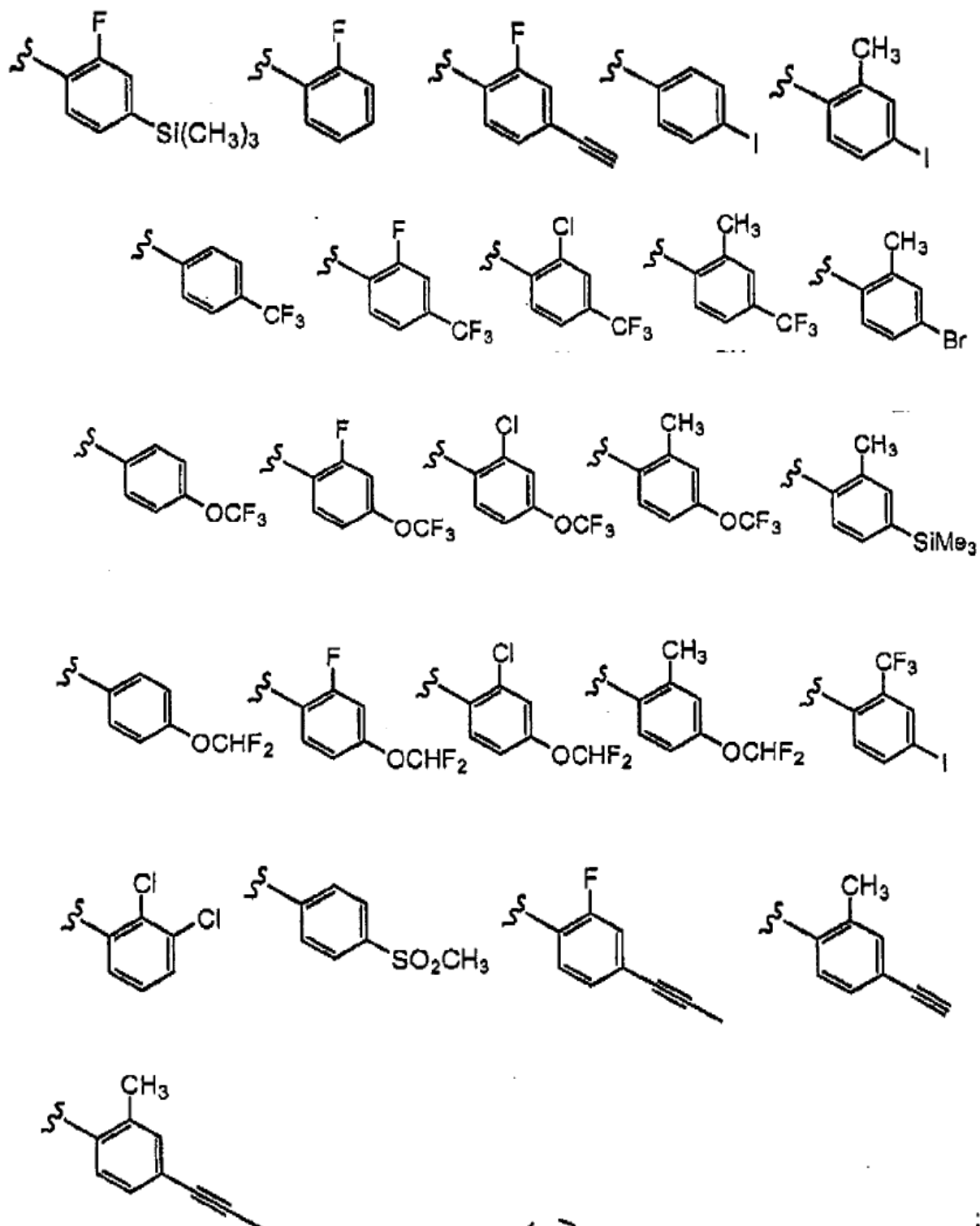
[0115] En otra realización de la presente invención, W es -OR¹¹ (es decir, Fórmula III-a, III-b, III-d, III-f o III-g) donde R¹¹ de W es H; y todas las otras variables tal como se definen anteriormente.

[0116] En otra realización de la presente invención, W es -OR¹¹ (es decir, Fórmula III-a, III-b, III-d, III-f o III-g) donde R¹¹ de W es alquilo C₁-C₆; y todas las otras variables tal como se definen anteriormente.

[0117] En una realización de la presente invención, X^2 es arilo (por ejemplo, fenilo), donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si$ (alquilo C_1-C_6), $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y)OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y)N^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y)R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y)OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y)N^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y)OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y)N^{16}R^{17}$, y R^{21} ; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f o III-g o tal como se han definido anteriormente.

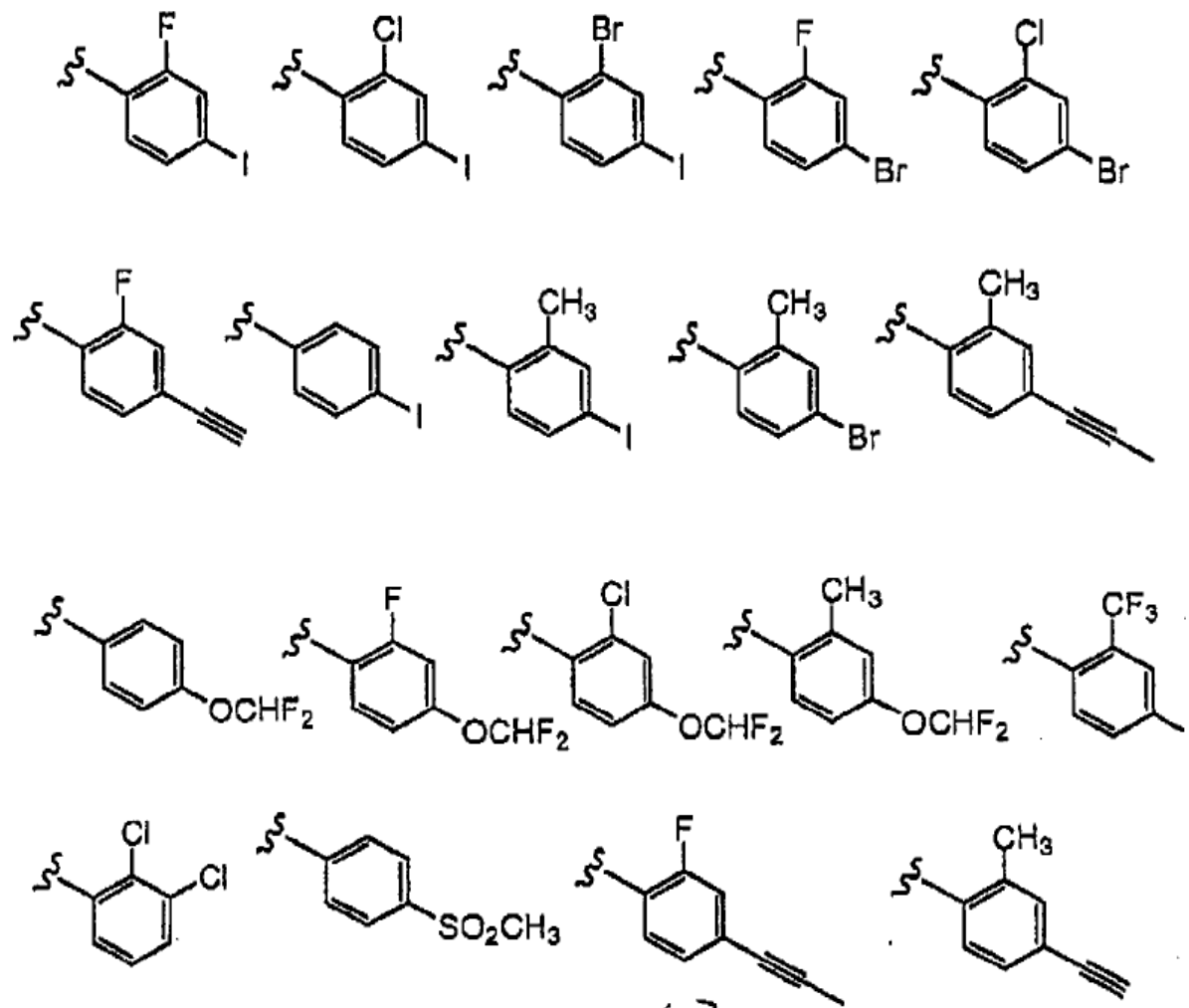
[0118] En otra realización de la presente invención, X^2 es





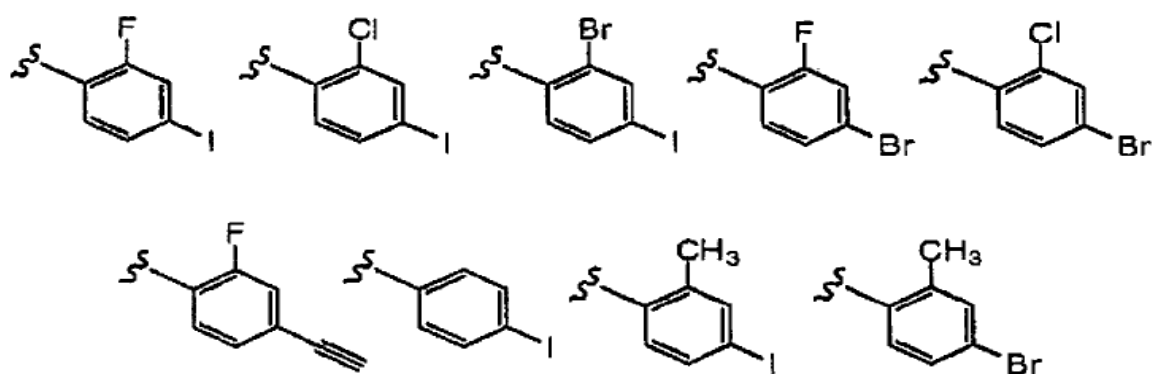
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III- b, III-d, III-f o III-g o tal como se han definido anteriormente.

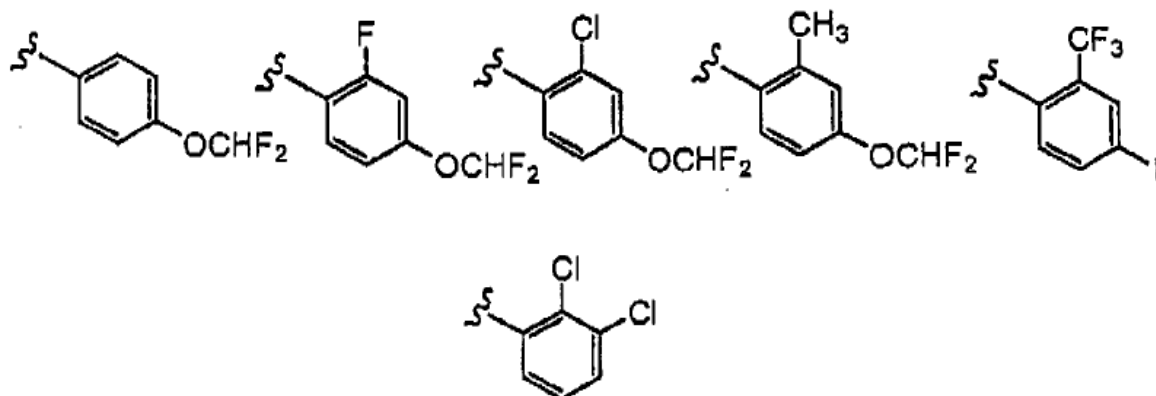
[0119] En otra realización de la presente invención, X^2 es



y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III- b, III-d, III-f o IIIg o tal como se han definido anteriormente.

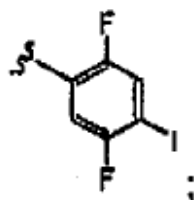
[0120] En otra realización de la presente invención, X^2 es





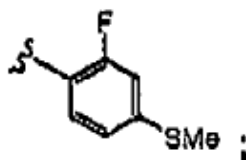
y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III- b, III-d, III-f o IIIg o tal como se han definido anteriormente.

[0121] En otra realización de la presente invención, X² es



y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, 111-a, III- b, III-d, III-f o IIIg o tal como se han definido anteriormente.

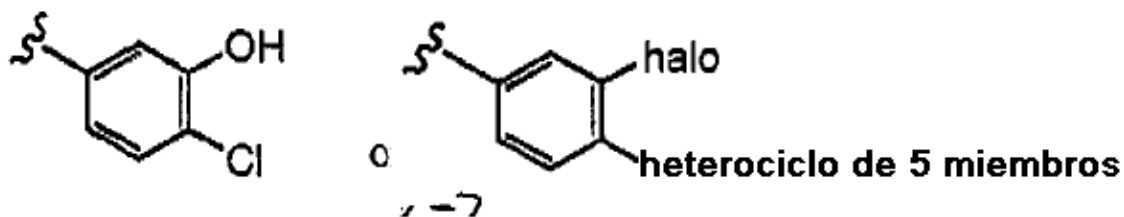
[0122] En otra realización de la presente invención, X² es



y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, 111-a, III- b, III-d, III-f o IIIg o tal como se han definido anteriormente.

[0123] En otra realización de la presente invención, X² es arilo C₆-C₁₀ sustituido con alquilo C₁-C₄; y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, 111-a, III- b, III-d, III-f o III-g o tal como se han definido anteriormente.

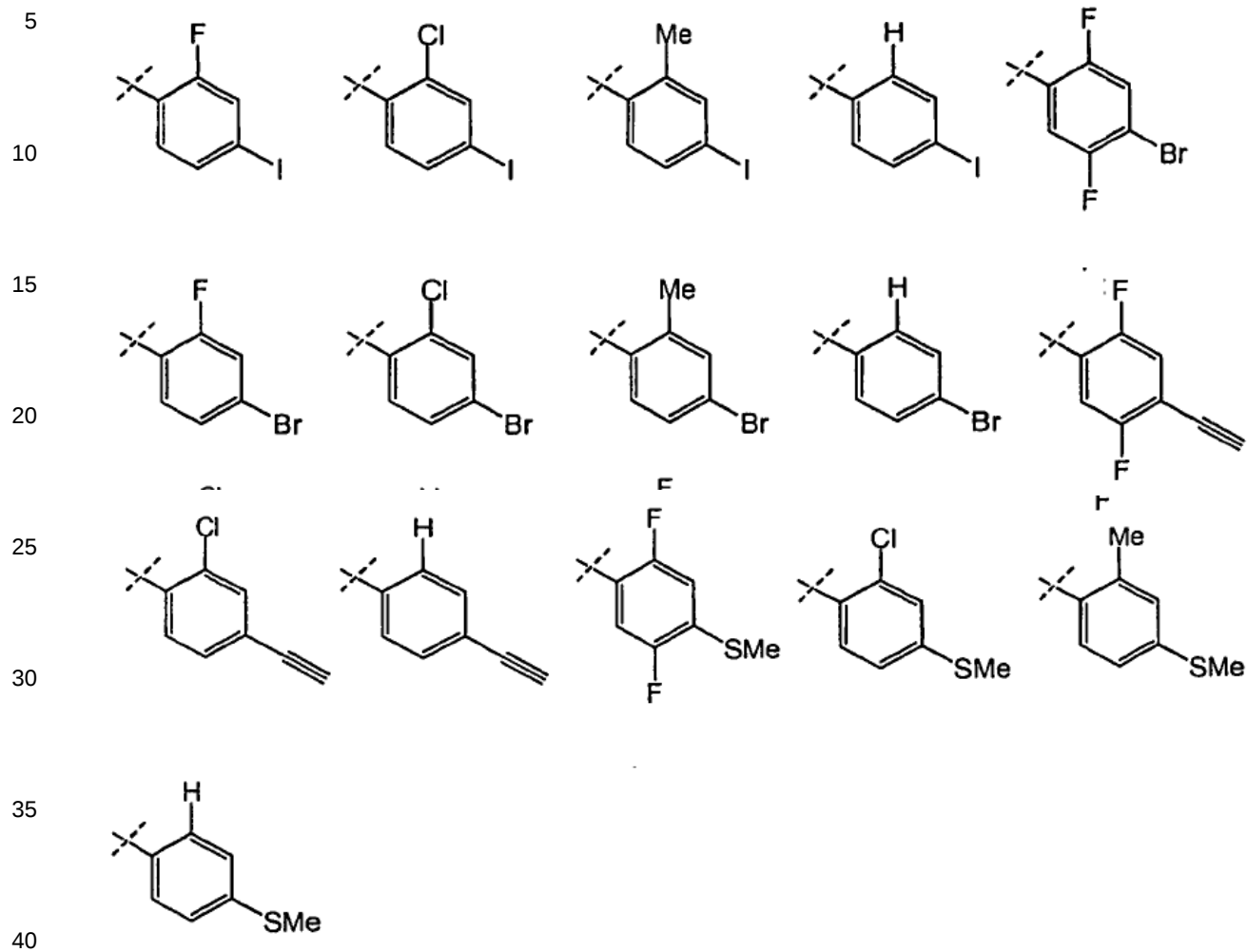
[0124] En otra realización de la presente invención, X² es



y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III- b,

III-d, III-f o IIIg o tal como se han definido anteriormente.

[0125] En otra realización de la presente invención, X^2 es

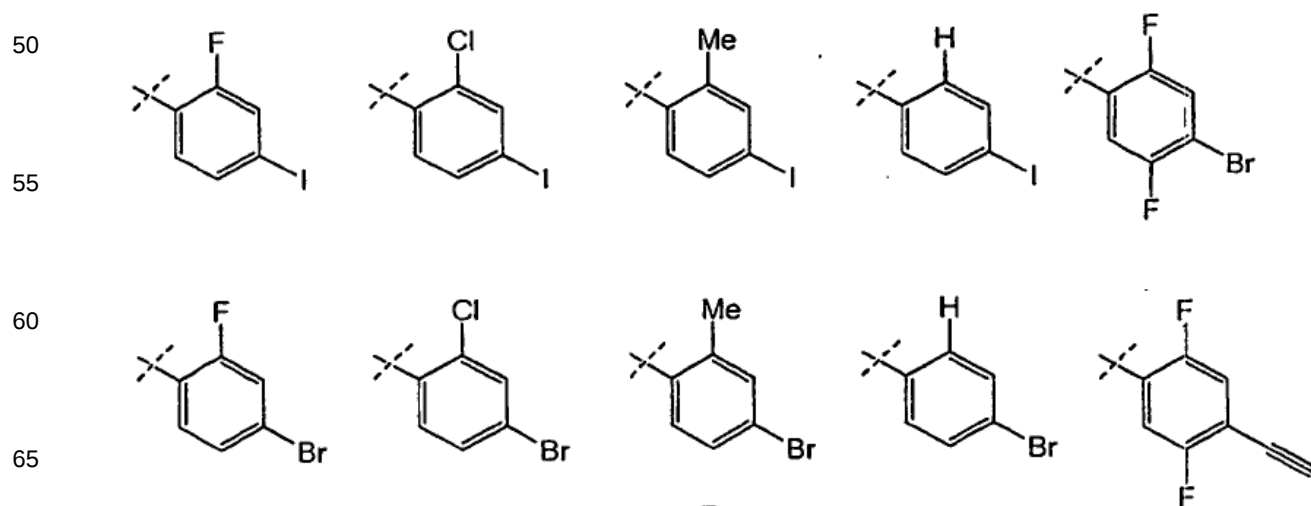


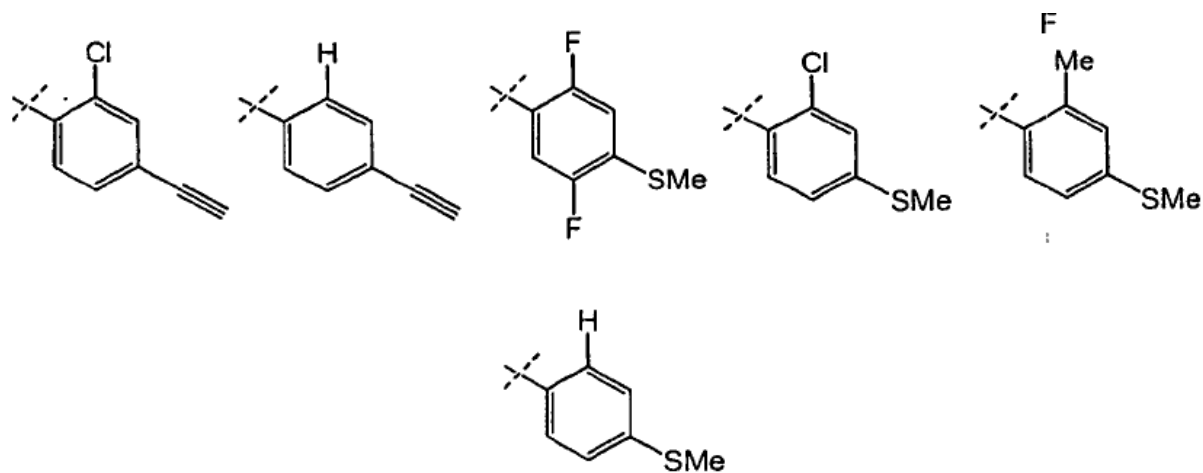
4-7

;

y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f o III-g tal como se han definido anteriormente.

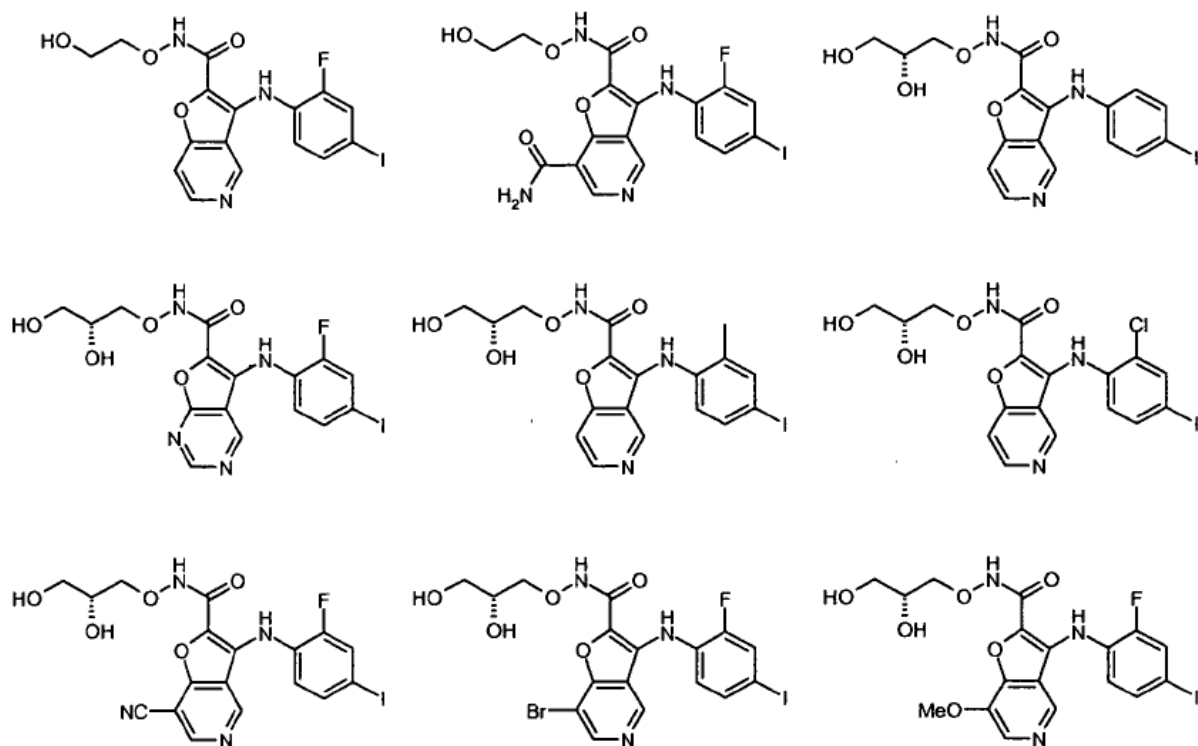
[0126] En otra realización de la presente invención, X^2 es

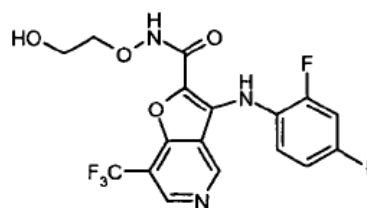
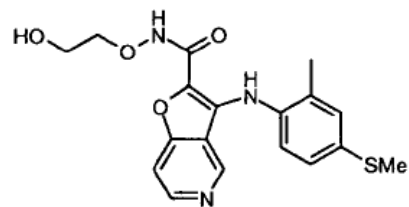
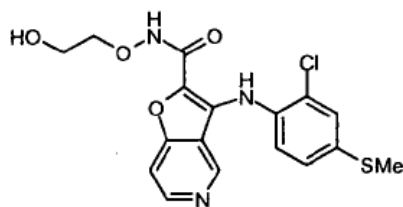
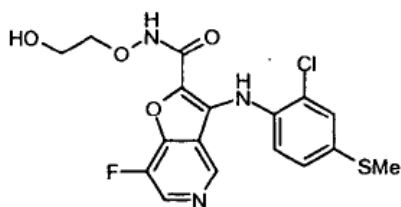
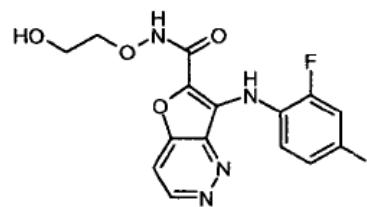
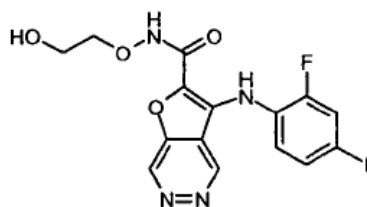
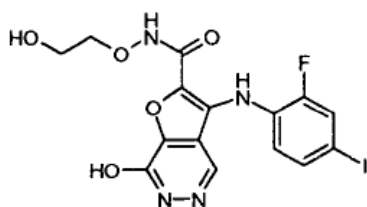
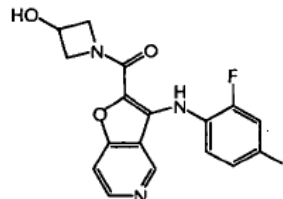
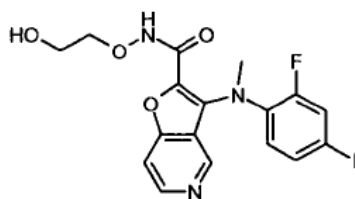
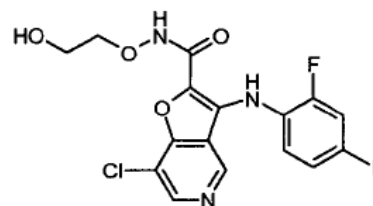
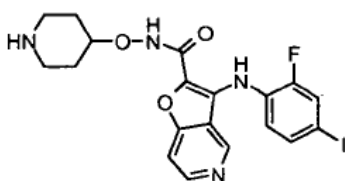
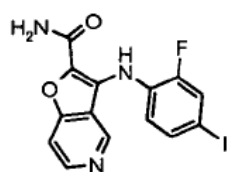




y todas las otras variables tal como se definen en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III- b, III-d, III-f o IIIg o tal como se han definido anteriormente.

[0127] Otra realización de la presente invención incluye compuestos descritos en los EJEMPLOS 5-159 y los compuestos siguientes:

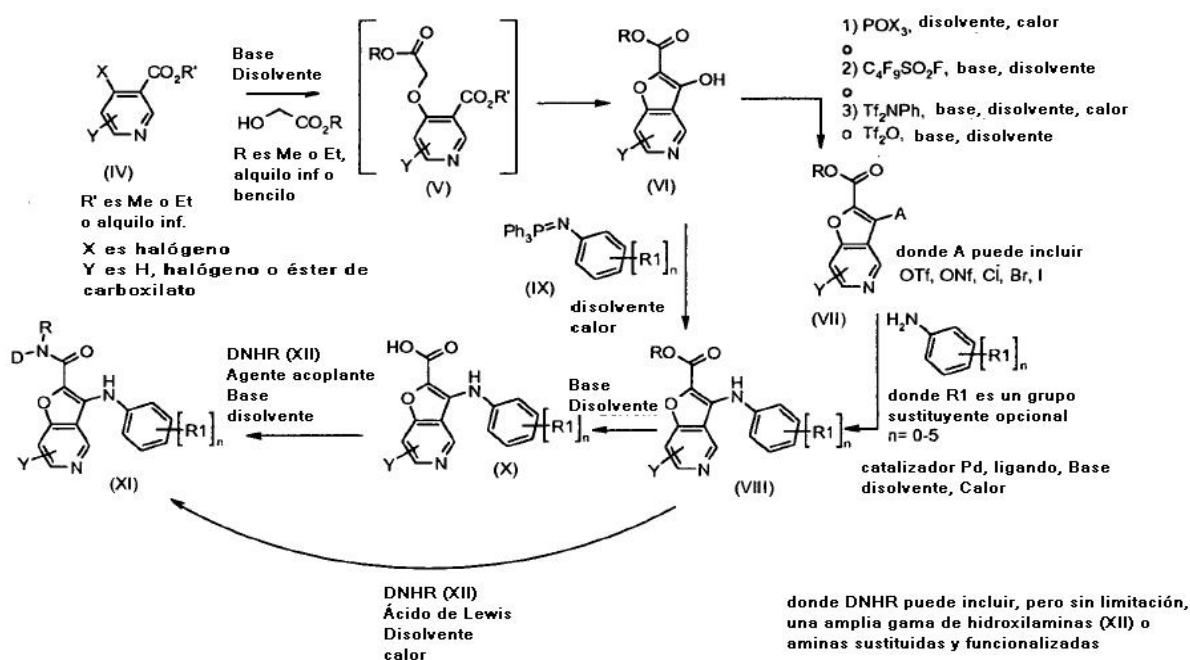




[0128] Los presentes compuestos se preparan según los procedimientos descritos a continuación en los esquemas y ejemplos o mediante métodos conocidos en la técnica. Los materiales de partida y varios intermedios se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, se pueden preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente, o se pueden preparar utilizando métodos sintéticos bien conocidos (por ejemplo, los descritos en WO02/06213, WO 03/077855 y WO03/077914).

[0129] Por ejemplo, los 5-azabenzofuranos de Fórmula (I-b), (II-b) o (III-b) se pueden preparar utilizando las rutas sintéticas representadas en los Esquemas 1, 2 y 3.

Esquema 1



[0130] Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar utilizando métodos publicados descritos en la literatura. Pueden reaccionar con metilglicolato o etilglicolato en presencia de una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o 1,2-dimetoxietano, a temperatura de -50°C a temperatura ambiente, para obtener compuestos de fórmula (VI).

[0131] Los compuestos de fórmula (VI) se pueden convertir en compuestos de fórmula (VII) mediante la reacción con un agente halogenante, tal como oxibromuro de fósforo, puro o en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura de temperatura ambiente a 140°C . Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI) pueden reaccionar con fluoruro de nonafluorobutan sulfonilo en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, y un catalizador, tal como N,N-dimetil-4-aminopiridina, en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente, con N-feniltrifluorometanosulfonimida en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-dimetoxietano a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Además, los compuestos de fórmula (VI) se pueden tratar con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, tal como piridina, en un disolvente, tal como diclorometano a una temperatura de -20°C a temperatura ambiente.

[0132] Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden obtener de los compuestos de fórmula (VII) mediante la reacción con una anilina (incorporando los sustituyentes apropiados R1), en presencia de un catalizador, tal como tris(dibenziloidenacetona) dipaladio (0) o acetato de paladio, una base, tal como fosfato de potasio, tert-butoxido de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.1]undec-7-eno o carbonato de cesio, un ligando tal como 9,9'-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-(dimetoxi)bifenilo o tri-butilfosfina en un disolvente adecuado, tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura del reflujo del disolvente, o bajo radiación de microondas a una temperatura de 70°C a 150°C .

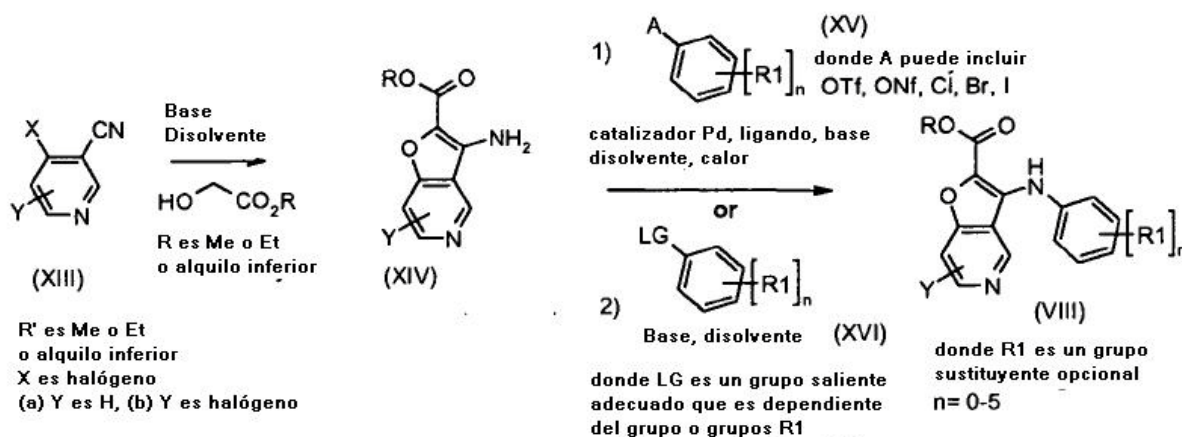
[0133] Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden obtener de compuestos de fórmula (VI) mediante la reacción con compuestos de fórmula (IX) (preparados utilizando métodos publicados descritos en la

literatura), en un disolvente adecuado, tal como tolueno o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura del reflujo del disolvente, o bajo radiación de microondas a una temperatura de 100°C a 180°C.

[0134] Los compuestos de fórmula (X) se puede obtener de compuestos de fórmula (VIII) mediante la reacción con una base, tal como hidróxido sódico en un disolvente prótico, tal como etanol o metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (X) pueden reaccionar con una hidroxilamina funcionalizada de fórmula (XII) (disponible comercialmente o preparada según el esquema 8) o una amina, y un agente acoplador adecuado, tal como hexafluoro-fosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida en presencia de N-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o diclorometano a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, para obtener los compuestos de fórmula (XI). Alternativamente, los compuestos de fórmula (XI) se pueden obtener directamente a partir de los compuestos de fórmula (VIII) mediante la reacción con una amina o hidroxilamina DNHR en presencia de un ácido de Lewis, tal como trimetil aluminio en un disolvente, tal como DCM, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo. Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIII) según el Esquema 2.

Esquema 2

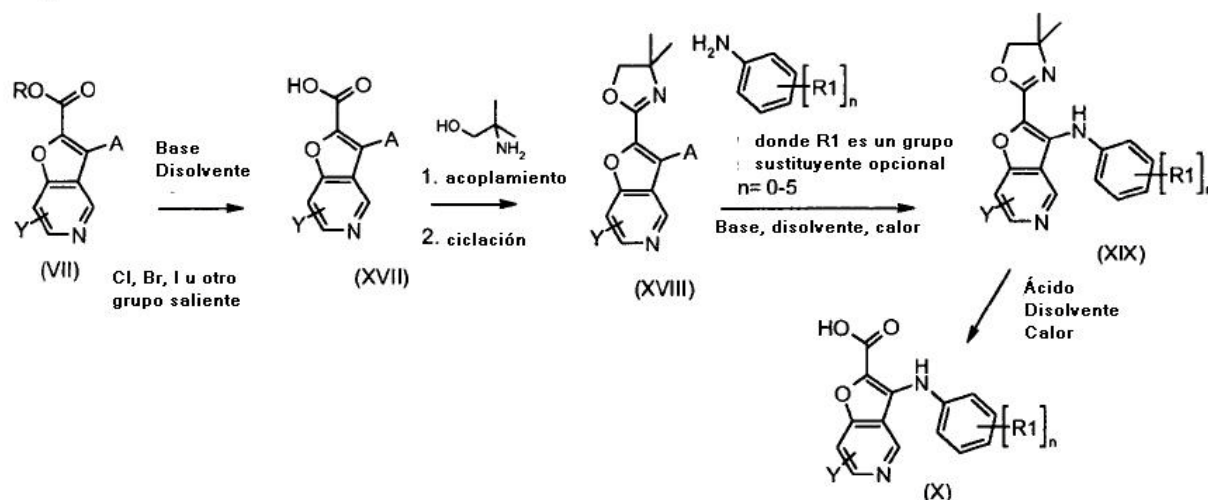


[0135] Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar utilizando métodos publicados descritos en la literatura. Los compuestos de fórmula general (XIV) se pueden preparar de compuestos de fórmula (XIII) utilizando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (VI) a partir de compuestos de fórmula (IV).

[0136] Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XIV) mediante la reacción con los compuestos de fórmula (XV) (incorporando los sustituyentes apropiados R₁), utilizando métodos descritos para la preparación de los compuestos de fórmula (VIII) a partir de los compuestos de fórmula (VI). Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XIV) mediante la reacción con los compuestos de fórmula (XVI) (incorporando los sustituyentes apropiados R₁), en presencia de una base, tal como hidruro sódico o hexametildisilazano de litio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 150°C.

[0137] Alternativamente, los compuestos de fórmula (X) también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VII) según el Esquema 3.

Esquema 3



[0138] Los compuestos de fórmula (VII) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XVII) utilizando métodos descritos para la preparación de compuestos de fórmula (X) a partir de compuestos de fórmula (VIII).

[0139] Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden acoplar a aminas, tales como 2-amino-2-metil-1-propanol utilizando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (XI) a partir de compuestos de fórmula (X), seguido de la reacción con un agente, tal como cloruro de tionilo o oxiclورو de fósforo, puro o en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, cloroformo o dietil éter, a una temperatura de temperatura ambiente a reflujo del disolvente, para producir compuestos de fórmula (XVIII).

[0140] Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden obtener de los compuestos de fórmula (XVIII) mediante la reacción con una anilina (incorporando los sustituyentes apropiados R1), en presencia de un catalizador, tal como tris(dibenziloidenacetona) dipaladio (0) o acetato de paladio, una base, tal como fosfato de potasio, tert-butoxido de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.1]undec-7-eno o carbonato de cesio, un ligando tal como 9,9'-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-(dimetoxi)bifenilo o tri-butilfosfina en un disolvente adecuado, tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura del reflujo del disolvente, o bajo radiación de microondas a una temperatura de 70°C a 150°C.

[0141] Alternativamente, los compuestos de fórmula (XIX) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XVIII) mediante la reacción con anilinas (incorporando los sustituyentes apropiados R1), en presencia de una base, tal como hidruro sódico o hexametildisilazano de litio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 150°C.

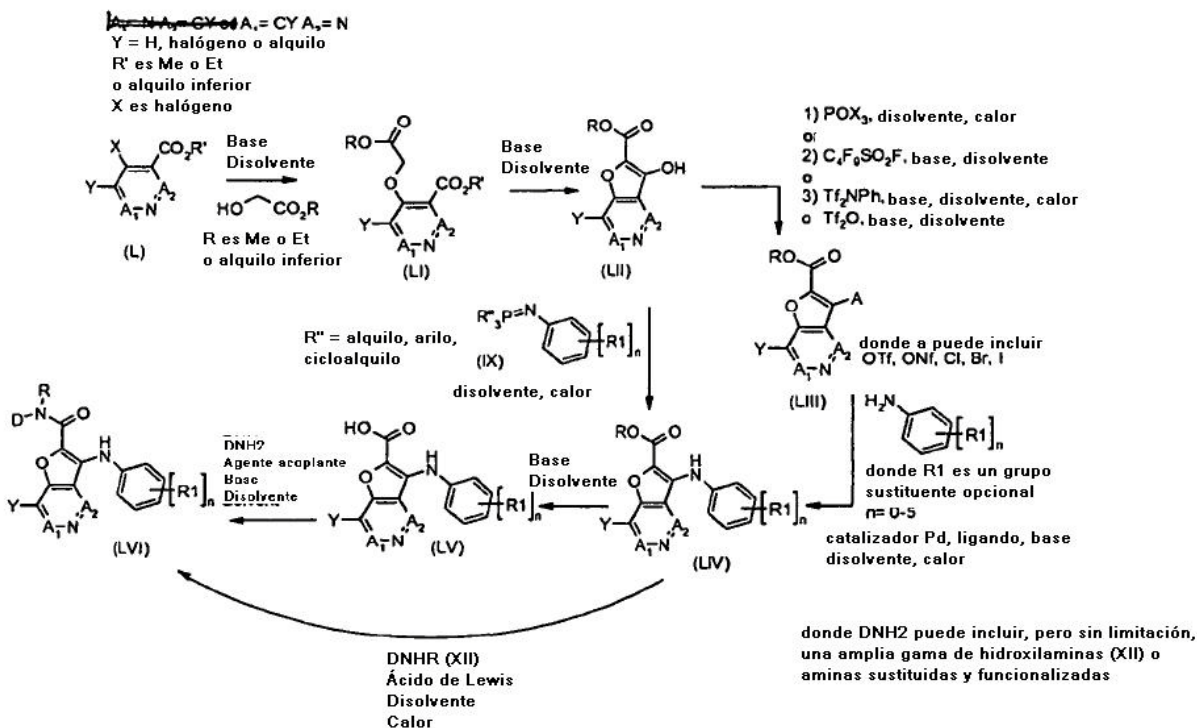
[0142] Los compuestos de fórmula (X) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XIX) mediante la reacción con un ácido, tal como cloruro de hidrógeno o ácido acético, en un disolvente adecuado, tal como agua, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta el reflujo del disolvente.

[0143] Las furo[2,3-d]pirimidinas de Fórmula I-f, II-f o III-f se pueden preparar utilizando las siguientes rutas sintéticas representadas en el Esquema 5.

[0144] Los compuestos de fórmula (XXVIII) se pueden preparar según los métodos descritos en la literatura. Pueden reaccionar con un agente halogenante, tal como oxiclорuro de fósforo, puro o en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura de temperatura ambiente a reflujo, para producir los compuestos de fórmula (XXIX). Los compuestos de fórmula (XXXVI) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XXIX) utilizando métodos similares a los descritos para la preparación de compuestos de fórmula (XI) a partir de compuestos de fórmula (IV), tal como se muestra en el Esquema 1.

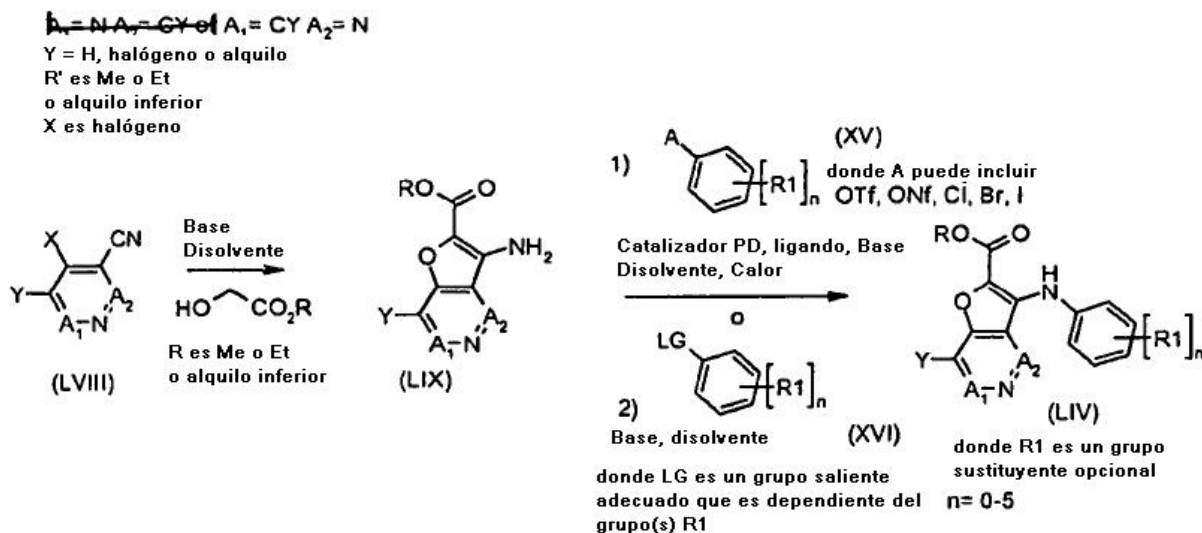
[0145] Las furo[3,2-c]piridazinas de fórmula I-g, II-g, y III-g se pueden preparar utilizando las rutas sintéticas representadas en el Esquema 6.

Esquema 6



[0146] Los compuestos de fórmula (L) se pueden preparar según los métodos descritos en la literatura. Los compuestos de fórmula (LVI) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (L) utilizando métodos similares a los descritos para la preparación de los compuestos de fórmula (XI) a partir de los compuestos de fórmula (IV), tal como se muestra en el esquema 1. Alternativamente, los compuestos de fórmula (LIV) se pueden preparar según el esquema 7.

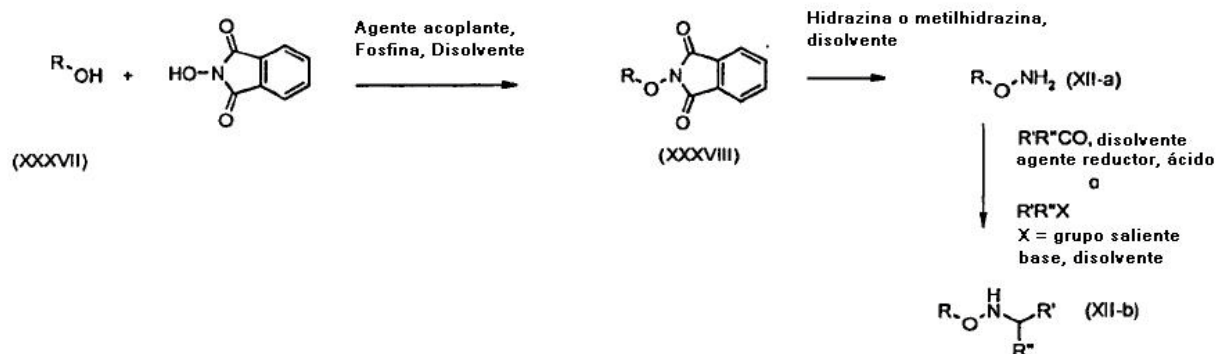
Esquema 7



Los compuestos de fórmula (LVIII) se pueden preparar utilizando métodos publicados descritos en la literatura. Los compuestos de fórmula general (LIV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (LIX) utilizando métodos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (IX) a partir de los compuestos de fórmula (VIII) a partir de compuestos de fórmula (XIII).

[0147] Las hidroxilaminas de fórmula (XII) se pueden preparar utilizando métodos descritos en la literatura o la ruta sintética indicada en el esquema 8.

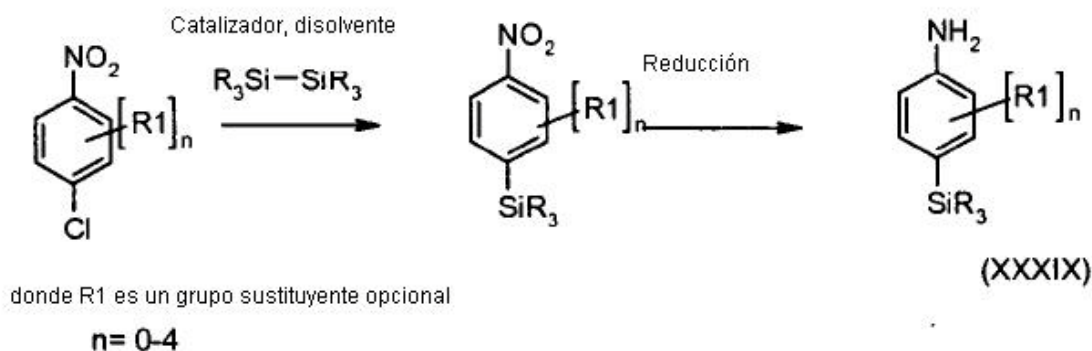
Esquema 8



[0148] Los alcoholes primarios o secundarios de fórmula general (XXXVIII) se pueden preparar utilizando métodos descritos en la literatura. Pueden reaccionar con N-hidroxifthalimida utilizando una fosfina y un agente de acoplamiento, tal como azodicarboxilato de dietilo para producir compuestos de fórmula general (XXXVIII). Los compuestos de fórmula general (XXXVIII) se pueden desproteger utilizando hidrazina o metil hidrazina para proporcionar hidroxilaminas de fórmula general (XII-a). Los compuestos de fórmula (XII-a) se pueden modificar posteriormente mediante aminación reductora con aldehídos o cetonas utilizando un agente reductor, tal como triacetoxi borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, o borano-piridina, en un disolvente, tal como dicloroetano a una temperatura desde temperatura ambiente a reflujo. Además, los compuestos de fórmula (XII-a) se pueden modificar posteriormente mediante alquilación con un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano, para producir hidroxilaminas de fórmula general (XII-b).

[0149] Las anilinas de fórmula general (XXXIX) utilizadas en reacciones de acoplamiento cruzado descritas anteriormente se pueden preparar mediante la utilización de métodos descritos en la literatura o según el esquema 9.

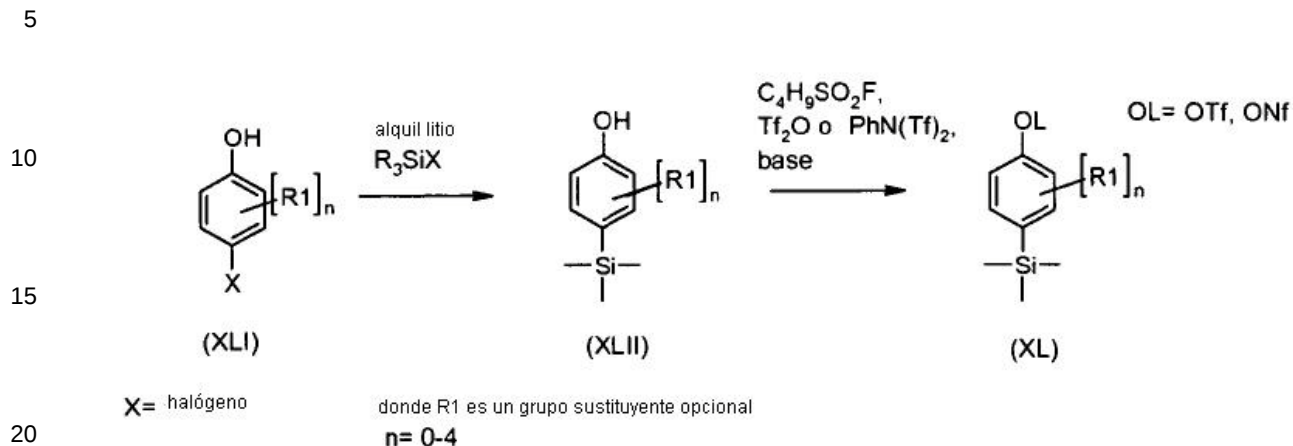
Esquema 9



[0150] El 4-cloro-nitro benceno sustituido puede reaccionar con hexametildisilano en un disolvente, tal como xileno, utilizando un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo. El grupo nitro se puede reducir utilizando métodos descritos en la literatura, tales como una reacción bajo una atmósfera de hidrógeno, a una presión de 1 a 5 atmósferas, en presencia de un catalizador, tal como paladio o carbono, y en un disolvente, tal como etanol o acetato de etilo a temperatura ambiente.

[0151] Los ésteres de trifluorometanosulfonilo de fórmula general (XL) utilizados en reacciones de acoplamiento cruzado descritas anteriormente se pueden preparar utilizando métodos descritos en la literatura o según el esquema 10.

Esquema 10



[0152] Los halofenoles de estructura general (XLI) pueden reaccionar con dos equivalentes de reactivos alquil litio, tales como n-butil litio, en un disolvente, tal como THF, seguido de la desactivación de la reacción con haluro de trialquilsililo, tal como cloruro de trimetilsililo para producir trialquilsilil fenoles (XLII). Los trialquilsilil fenoles pueden reaccionar posteriormente utilizando procedimientos de la literatura para producir trifluorometano, sulfonatos o nonaflatos de estructura general (XL).

[0153] Se entenderá que cuando existen grupos funcionales apropiados, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o cualquier intermedio utilizado en su preparación se puede derivar posteriormente mediante uno o más métodos sintéticos que utilizan reacciones de sustitución, oxidación, reducción o separación. Las estrategias de sustitución particular incluyen alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y procedimientos de acoplamiento.

[0154] Por ejemplo, los grupos de bromuro o cloruro de arilo se pueden convertir en yoduros de arilo utilizando la reacción de Finkelstein que utiliza una fuente de yoduro, tal como yoduro de sodio, un catalizador, tal como yoduro de cobre y un ligando, tal como trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexan diamina en un disolvente, tal como 1,4-dioxano, y calentando la mezcla de reacción a temperatura de reflujo. Los aril trialquilsilanos se pueden convertir a yoduros de arilo mediante el tratamiento del silano con una fuente de yoduro, tal como monoclóruo de yodo en un disolvente, tal como diclorometano con o sin ácido de Lewis, tal como tetrafluoroborato de plata a una temperatura de -40°C hasta reflujo.

[0155] En un ejemplo adicional, los grupos amina primaria (-NH₂) se pueden alquilar utilizando un proceso de alquilación reductora que emplea un aldehído o una cetona y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo 1,2-dicloroetano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético alrededor de temperatura ambiente. Los grupos amina secundaria (-NH-) se pueden alquilar de manera similar utilizando un aldehído.

[0156] En un ejemplo adicional, los grupos amina primaria o amina secundaria se pueden convertir en grupos amida (-NHCOR' o -NRCOR') mediante acilación. La acilación se puede conseguir mediante la reacción con un cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, o mediante reacción con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente acoplante adecuado, tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. De manera similar, los grupos amina se pueden convertir en grupos sulfonamida (-NH₂SO₂R' o -NR'SO₂R') mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo adecuado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Los grupos amina primaria o secundaria se pueden convertir en grupos urea (-NHCONR'R'' o -NRCONR'R'') mediante la reacción con un isocianato apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

[0157] Se puede obtener una amina (-NH₂) mediante la reducción de un grupo nitro (-NO₂), por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo

paladio sobre un soporte, tal como carbono, en un disolvente, tal como, acetato de etilo o un alcohol por ejemplo metanol. Alternativamente, la transformación se puede llevar a cabo mediante reducción química utilizando, por ejemplo, un metal, por ejemplo estaño o hierro, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico.

[0158] En un ejemplo adicional, se pueden obtener grupos amina ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$) mediante la reducción de nitrilos ($-\text{CN}$), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono, o níquel Raney, en un disolvente, tal como un éter, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura desde -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

[0159] En un ejemplo adicional, los grupos amina ($-\text{NH}_2$) se pueden obtener a partir de grupos ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$) mediante la conversión en la correspondiente reestructuración Curtius de la acil azida ($-\text{CON}_3$) y la hidrólisis del isocianato resultante ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

[0160] Los grupos aldehído ($-\text{CHO}$) se pueden convertir en grupos amina ($-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$) mediante aminación reductora utilizando una amina y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético alrededor de temperatura ambiente.

[0161] En un ejemplo adicional, los grupos aldehído se pueden convertir en grupos alquénico ($-\text{CH}=\text{CHR}'$) mediante la utilización de la reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons utilizando un fosforano o fosfonato adecuado bajo condiciones estándar conocidas por los expertos en la materia.

[0162] Los grupos aldehído se pueden obtener mediante la reducción de grupos éster (tales como $-\text{CO}_2\text{Et}$) o nitrilos ($-\text{CN}$) utilizando hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente adecuado, tal como tolueno. Alternativamente, los grupos aldehído se pueden obtener mediante la oxidación de grupos alcohol utilizando cualquier agente oxidante adecuado conocido por los expertos en la materia.

[0163] Los grupos éster ($-\text{CO}_2\text{R}'$) se pueden convertir en el correspondiente grupo ácido ($-\text{CO}_2\text{H}$) mediante una hidrólisis catalizada por ácido o base, dependiendo de la naturaleza del R. Si el R es t-butilo, la hidrólisis catalizada por ácido se puede conseguir por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o mediante el tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico en un disolvente acuoso.

[0164] Los grupos ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$) se pueden convertir en amidas (CONHR' o $-\text{CONR}'\text{R}''$) mediante la reacción con una amina apropiada en presencia de un agente acoplante adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

[0165] En un ejemplo adicional, los ácidos carboxílicos se pueden alargar en un carbono (es decir, $-\text{CO}_2\text{H}$ a $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) mediante la conversión al correspondiente cloruro de ácido ($-\text{COCl}$) seguido de la síntesis de Arndt-Eistert.

[0166] En un ejemplo adicional, los grupos $-\text{OH}$ se pueden generar a partir del correspondiente éster (por ejemplo $-\text{CO}_2\text{R}'$), o aldehído ($-\text{CHO}$) mediante reducción, utilizando por ejemplo un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio y aluminio en dietil éter o tetrahidrofurano, o borohidruro de sodio en un disolvente, tal como metanol. Alternativamente, un alcohol se puede preparar mediante la reducción del correspondiente ácido ($-\text{CO}_2\text{H}$), utilizando por ejemplo hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, o utilizando borano en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

[0167] Los grupos alcohol se pueden convertir en grupos salientes, tales como átomos de halógeno o grupos sulfonilo, tales como un alquilsulfonilo, por ejemplo trifluorometilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo un grupo p-toluensulfonilo utilizando condiciones conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, un alcohol puede reaccionar con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano) para producir el correspondiente cloruro. También se puede utilizar una base (por ejemplo trietilamina) en la reacción.

[0168] En otro ejemplo, los grupos alcohol, fenol o amida se pueden alquilar acoplando un fenol o una amida con un alcohol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina y un activador, tal como dietil-, diisopropil-, o dimetilazodicarboxilato. Alternativamente, la alquilación se pueden conseguir mediante desprotonación utilizando una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio seguido de la posterior adición de un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo.

[0169] Los sustituyentes halógenos aromáticos en los compuestos se pueden someter a un intercambio de halógeno-metal mediante el tratamiento con una base, por ejemplo, una base de litio, tal como n-butilo o t-butilo litio, opcionalmente a baja temperatura, por ejemplo alrededor de -78°C , en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y a continuación se desactiva la reacción con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. De este modo, por ejemplo, se puede introducir un grupo formilo utilizando N,N-dimetilformamida como electrófilo. Los sustituyentes

halógenos aromáticos se pueden someter alternativamente a reacciones catalizadas por metales (por ejemplo, paladio o cobre) para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heterarilo, alqueno, alquino, tio- o amino. Los procedimientos adecuados que se pueden utilizar incluyen los descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

5

[0170] Los sustituyentes halógenos aromáticos también pueden experimentar un desplazamiento nucleofílico después de la reacción con un nucleófilo apropiado, tal como una amina o un alcohol. De manera ventajosa, dicha reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada en presencia de radiación de microondas.

10 **[0171]** Los compuestos de la presente invención se analizan por su capacidad de inhibir la actividad de MEK y la activación (ensayos primarios) y por sus efectos biológicos en las células en crecimiento (ensayos secundarios) tal como se describe a continuación. Los compuestos que tienen una IC_{50} inferior a $10\ \mu M$ (más preferiblemente inferior a $5\ \mu M$, incluso más preferiblemente inferior a $1\ \mu M$, lo más preferible inferior a $0,5\ \mu M$) en el ensayo de actividad de MEK del Ejemplo 1a o 1b, una IC_{50} inferior a $5\ \mu M$ (más preferiblemente inferior a $0,1\ \mu M$, lo más preferible inferior a $0,01\ \mu M$) en el ensayo de activación de MEK del ejemplo 2, EC_{50} inferior a $10\ \mu M$ (más preferiblemente inferior a $5\ \mu M$, lo más preferible inferior a $0,5\ \mu M$) en el ensayo de proliferación celular del Ejemplo 3, y/o EC_{50} inferior a $10\ \mu M$ (más preferiblemente inferior a $1\ \mu M$, lo más preferible inferior a $0,1\ \mu M$) en el ensayo de fosforilación de ERK del ejemplo 4, son útiles como inhibidores de MEK.

20 **[0172]** La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio, tal como los descritos en la presente invención. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). Las presentes composiciones son también útiles para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

30 **[0173]** Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para tratar una enfermedad autoinmune, un trastorno destructor de huesos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero (por ejemplo, humano). Entre los ejemplos de dichas enfermedades/trastornos se incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad de riñón poliquístico, insuficiencia cardíaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo del trasplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, rechazo del trasplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático, e infecciones virales, tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr virus (EBV). El dolor crónico, para los objetivos de la presente invención, incluye, pero sin limitación, dolor idiopático y dolor asociado con alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia, hipotiroidismo, inflamación, artritis, y dolor después de las operaciones. El dolor neuropático se asocia con numerosas condiciones que incluyen, pero sin limitación, inflamación, dolor después de las operaciones, dolor del miembro fantasma, dolor de trasero, gota, neuralgia trigeminal, dolor herpético o postherpético agudo, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección viral, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión tisular, amputación de extremidades, dolor de artritis y lesión nerviosa enter el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

45 **[0174]** Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para tratar la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes) en un mamífero (por ejemplo, humano).

50 **[0175]** Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, humano).

55 **[0176]** Los compuestos de la presente invención son útiles en un método de inhibición del crecimiento celular anormal o un tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo. También se incluyen en las utilidades de los compuestos de la invención un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo

60 **[0177]** Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y/o sales del

65

mismo) o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como los descritos en la presente invención. Los compuestos de la presente invención son también útiles en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente antiinflamatorio, tal como los descritos en la presente invención

[0178] Los compuestos de la presente invención son útiles en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune, trastorno destructor óseo, trastornos proliferativos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, y que además comprende opcionalmente un segundo agente terapéutico. Ejemplos de dichas enfermedades/trastornos incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones de la diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad renal poliquística, insuficiencia cardíaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo del trasplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, rechazo del trasplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático e infecciones virales, tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr virus (EBV).

[0179] Los compuestos de la presente invención son útiles en un método de tratamiento de la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, y que comprende opcionalmente además un segundo agente terapéutico.

[0180] Los compuestos de la presente invención son útiles en un método de tratamiento de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, y que comprende opcionalmente además un segundo agente terapéutico.

[0181] La presente invención incluye los presentes compuestos para utilizaren el diagnóstico o tratamiento in vitro, in situ, e in vivo de células de mamíferos, organismos o condiciones patológicas asociadas.

[0182] También se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de eliminar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención también son útiles en un método para la sensibilización de células anormales en un mamífero (por ejemplo, humano) al tratamiento con radiación que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de células anormales al tratamiento con radiación.

[0183] La administración de los compuestos de la presente invención (de aquí en adelante "el compuesto compuestos activos" se puede realizar mediante cualquier método que permita la liberación de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, por inhalación y administración rectal.

[0184] La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto en tratamiento, la gravedad del trastorno o condición, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico. Sin embargo, una dosis eficaz en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un humano de 70 kg, esto representaría aproximadamente de 0,05 a 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuado, mientras que en otros casos se pueden utilizar incluso dosis más grandes sin causar ningún efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis más grandes se dividan primero en diversas dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

[0185] El compuesto activo se puede aplicar como terapia única o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, por ejemplo los descritos en la presente invención. Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir mediante una dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

[0186] La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral como un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulaciones de liberación prolongada, solución, suspensión, para inyección parenteral como solución, suspensión o emulsión estériles, para la administración tópica como pomada o crema o para la administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis exactas. La composición farmacéutica

incluirá un portador o excipiente farmacéutica convencional y un compuesto según la presente invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

[0187] Las formas de administración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa acuosas. Dichas formas de dosificación, si se desea, se pueden tamponar de manera adecuada.

[0188] Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo, para la administración oral, se pueden utilizar comprimidos que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos sílicetos complejos y con agentes de unión, tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son útiles a menudo para la obtención de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden utilizar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen la lactosa y polietilenglicoles de peso molecular elevado. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo en las mismas se pueden combinar con varios agentes edulcorantes o aromaizantes, materiales coloreantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

[0189] Los métodos de preparación de varias composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos o serán evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975).

EJEMPLOS

Abreviaturas

[0190]

DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno

DCM Diclorometano

DIAD Diisopropil azodicarboxilato

DIPEA Diisopropiletilamina

DMAP 4-Dimetilaminopiridina

DMF Dimetilformamida

EDCI 1-Etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida

HATU Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HCl ácido clorhídrico

HM-N aislado® HM-N es una forma modificada de tierra de diatomeas que pueden absorber de manera eficiente muestras acuosas

HOBt 1-Hidroxibenzotriazol

IMS Alcohol metilado industrial

ICI Monocloruro de yodo

LDA Diisopropilamida de litio

MeOH Metanol

NaHCO₃ Bicarbonato de sodio

NaOH Hidróxido de sodio

Pd(PPh₃)₄ Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0)

Pd₂dba₃ Tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

Si-SPE Cartucho para cromatografía "flash" de sílice Isolute® preenvasado

Si-ISCO Cartucho para cromatografía "flash" de sílice ISCO® preenvasado

THF Tetrahidrofurano

Xantphos 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

[0191] Condiciones experimentales generales

[0192] Se registraron espectros RMN de ¹H a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Varian Unity Inova (400MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación a tetrametilsilano. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: br = señal amplia, s = singulete, d = doblete, dd = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete.

[0193] Los experimentos con Cromatografía Líquida de Alta – Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (RT) y masa de iones asociados se realizaron utilizando uno de los siguientes métodos.

[0194] Método A: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo Aguas Micromass ZQ unido a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con un detector con dispositivo de dyodos. Este sistema utiliza una columna Higgins Clipseus 5 micras C18 100 x 3,0mm y una velocidad de flujo de 1 ml/ minuto. El sistema inicial de disolventes fue un 95% agua que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente A) y acetonitrilo al 5% que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente B) para el primer minuto seguido de un gradiente de hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 5 minutos más.

[0195] Método B: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo Aguas Platform LC unido a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con un detector con dispositivo de dyodos y 100 automuestreadores en posición utilizando una columna Fenomenex Luna C 18 (2) 30 x 4,6mm y una velocidad de flujo de 2 ml/minuto. El sistema de disolventes fue de 95% de agua que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente B) durante los primeros 0,50 minutos seguido de un gradiente de hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 0,50 minutos más.

[0196] Método C: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo PE Sciex API 150 EX unido a un sistema LC Shimadzu LC-10AD con un detector con dispositivo de dyodos y 225 automuestreadores de posición utilizando una columna C18 50 x 4,6 mm y una velocidad de flujo de 3 ml/minuto. El sistema de disolventes fue un gradiente que empezaba con 100% de agua con TFA al 0,05% (disolvente A) y 0% de acetonitrilo con 0,0375% de TFA (disolvente B), subiendo hasta 10% de disolvente A y 90% de disolvente B durante 4 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 0,50 minutos más.

[0197] Método D: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cromatografía líquida Shimadzu LCMS-2010A unido a un sistema LC Shimadzu LC-10AD con un detector con dispositivo de dyodos. Utiliza una columna de 5 micras C18 50 x 4,6 mm Kromasil 100 y una velocidad de flujo de 2,5 ml/minuto. El sistema de disolventes fue un gradiente que empezaba con 100% de agua con TFA al 0,05% (disolvente A) y 0% de acetonitrilo con 0,0375% de TFA (disolvente B), subiendo hasta 10% de disolvente A y 90% de disolvente B durante 4 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 0,50 minutos más. El sistema inicial de disolventes fue de 100% agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente A) y 0% de acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente B), seguido de un gradiente de hasta un 10% de disolvente A y un 90% de disolvente B durante 8 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 2 minutos más.

[0198] Método E: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cromatografía líquida Agilent Technologies unido a un sistema LC Agilent Technologies Series 1100 con un detector con dispositivo de dyodos. Utiliza una columna Zorbax 3 micras SB-C18 30 x 2,6 mm con una velocidad de flujo de 0,5 ml/minuto. El sistema inicial de disolventes fue de 95% de agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,0375% (disolvente B), seguido de un gradiente hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante 9 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 1 minuto más.

[0199] Se llevaron a cabo experimentos con microondas utilizando un Personal Chemistry Emrys Initiator™ o Optimizer™, que utiliza un resonador de modo individual y un ajuste de campo dinámico, produciendo ambos reproducibilidad y control. Se puede conseguir una temperatura de 40-250°C y alcanzar presiones de hasta 20 bar.

[0200] **EJEMPLO 1a** Ensayo de MEK (Ensayo de actividad de MEK)

[0201] Se utiliza MEK1 mutante humana activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática a una concentración final en el ensayo de quinasa de 62,5 nM.

[0202] El ensayo se realiza durante 30 minutos en presencia de ATP 50 μ M utilizando GST-ERK1 recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a alofocianina (XL665) y un anticuerpo de ERK anti-fosfo (Thr202/Tyr204) conjugado a criptato de europio. El anticuerpo anti-fosfo reconoce ERK1 fosforilada por duplicado en Thr202 y Tyr204. Cuando ambos anticuerpos están unidos a ERK1 (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energía desde el criptato a la alofocianina tiene lugar después de la excitación a 340nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

[0203] Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.

[0204] La IC50 se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC50 se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[0205] EJEMPLO 1b Ensayo de MEK Assay (ensayo de actividad de MEK)

[0206] Se utiliza MEK1 mutante humana activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática a una concentración final en el ensayo de quinasas de 15 nM.

[0207] El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 50 μ M utilizando GST-ERK1 recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a alofocianina (XL665) y un anticuerpo de ERK anti-fosfo (Thr202/Tyr204) conjugado a criptato de europio. Estos se utilizan a una concentración final de 4 μ g/ml y 0,84 μ g/ml, respectivamente. El anticuerpo anti-fosfo reconoce ERK1 fosforilada por duplicado en Thr202 y Tyr204. Cuando ambos anticuerpos están unidos a ERK1 (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energía desde el criptato a la alofocianina tiene lugar después de la excitación a 340 nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

[0208] Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.

[0209] La IC₅₀ se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[0210] Los compuestos de los ejemplos 5-18, 20-102, 105-109, 111-118, 120-133, 136-149 y 151-160 mostraron una IC₅₀ inferior a 10 μ M en el ensayo descrito en el ejemplo 1a o 1b, la mayoría de estos compuestos mostraron una IC₅₀ inferior a 5 μ M.

[0211] EJEMPLO 2 Ensayo bRaf (ensayo de activación MEK)

[0212] Se utiliza bRaf mutante activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática

[0213] El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 200 μ M utilizando GST-MEK1 recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a alofocianina (XL665) y un anticuerpo de MEK anti-fosfo (Ser217/Ser221) conjugado a criptato de europio. El anticuerpo anti-fosfo reconoce MEK fosforilada por duplicado en Ser217 y Ser221 o fosforilada únicamente en Ser217. Cuando ambos anticuerpos están unidos a MEK (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energía desde el criptato a la alofocianina tiene lugar después de la excitación a 340 nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

[0214] Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.

[0215] La IC₅₀ se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[0216] En este ensayo, los compuestos de los ejemplos 5-19 mostraron una IC₅₀ inferior a 5 μ M.

[0217] EJEMPLO 3 Ensayo de proliferación celular

[0218] Los compuestos se analizan en un ensayo de proliferación celular utilizando las siguientes líneas celulares:

[0219] Carcinoma colorectal humano HCT116 (ATCC)

[0220] Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

[0221] Ambas líneas celulares se mantienen en un medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) complementado con FCS al 10% a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂.

[0222] Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83%. Las células se desarrollan durante 72 horas más y se añade a cada pocillo un volumen igual de reactivo CellTiter-Glo (Promega). Esto lisa las células y genera una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP liberado (y por tanto proporcional al número de células en el pocillo) que se puede detectar utilizando un luminómetro multipocillo.

[0223] La EC_{50} se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC_{50} se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[0224] En este ensayo, los compuestos de los ejemplos 5-13, 15-16, 18, 20-22, 24-25, 28, 31, 35, 38-39, 41, 109, 133-134, 138 y 140-141 y 160 mostraron una EC_{50} inferior a 10 μM en cualquiera de las líneas celulares.

[0225] **EJEMPLO 4** Ensayo basado en células fosfo-ERK

[0226] Los compuestos se analizan en un ELISA basado en células fosfo-ERK utilizando las siguientes líneas celulares:

[0227] Carcinoma colorrectal humano HCT116 (ATCC)

[0228] Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

[0229] Ambas líneas celulares se mantienen en un medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) complementado con FCS al 10% a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO_2 .

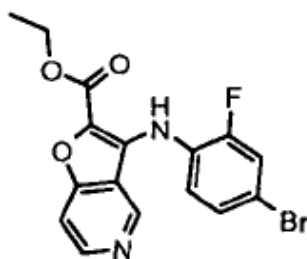
[0230] Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83%. Las células se desarrollan durante 2h ó 24 h más, se fijan con formaldehído (2% final) y se permeabilizan con metanol. Después de bloquearlas con BSA al 3%-TBST, las células fijadas se incuban con un anticuerpo primario (ERK de conejo anti-fosfo) durante la noche a 4°C. Las células se incuban con yoduro de propidio (colorante fluorescente de ADN) y la detección de p-ERK celular se realiza utilizando un anticuerpo secundario anti-conejo conjugado al colorante fluorescente Alexa Fluor 488 (Molecular probes). La fluorescencia se analiza utilizando el Acumen Explorer (TTP Labtech), un citómetro de microplacas de rastreo por láser y la señal de Alexa Fluor 488 se normaliza a la señal de PI (proporcional al número de células).

[0231] La EC_{50} se define como la concentración a la cual un compuesto determinado consigue una señal a medio camino entre la línea base y la respuesta máxima. Los valores de EC_{50} se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

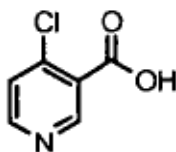
[0232] En este ensayo, los compuestos de los ejemplos 5-13, 15-16, 18, 20-26, 28-29, 31, 35, 38-39, 41-48, 50,55, 59-61, 68, 70, 73-74, 76, 79, 81-84, 87, 91, 95, 99, 109, 111, 113, 117, 118, 120, 122-124, 126-127, 131, 133, 134, 138-141, 144, 147, 152, y 155-160 mostraron una EC_{50} inferior a 10 μM en cualquiera de las líneas celulares.

[0233] SÍNTESIS DE NÚCLEOS DE AZABENZOFURANILO

[0234] 3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



[0235] Etapas: Ácido 4-Cloro-nicotínico

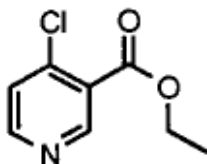


[0236] Siguiendo los procedimientos de Guillier et al (1995) J. Org. Chem. 60(2):292-6, a una solución fría (-78°C) de LDA (21 ml, 1,6 M en hexanos, 33,3 mmol) en THF anhidro (70 ml) se añadió 4-cloropiridina (5,0 g, 33,3 mmol) bajo una atmósfera de argón. Después de 1 hora a -78°C, la solución se vertió rápidamente sobre un lecho de CO_2 sólido contenido en un matraz cónico de 250 ml. Después de dejar que se caliente hasta temperatura ambiente la solución se desactivó con agua (30 ml). Los disolventes orgánicos volátiles se extrajeron al vacío y la suspensión acuosa restante se extrajo con diétil éter (3 x 100 ml). La fase acuosa se enfrió hasta 0°C y a continuación se ajustó a pH 4

mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se envejeció durante 30 minutos, a continuación se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con dietil éter frío (10 ml) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3,2 g, 61%).

5 **[0237]** Etapla 2: 4-cloro-nicotinato de etilo

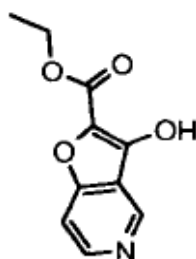
10



15 **[0238]** Se calentó una suspensión de ácido 4-cloro-nicotínico (3,0 g, 19,0 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) bajo reflujo durante 90 minutos. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró a sequedad y a continuación formó un azeótropo con tolueno (2 x 50 ml) para producir un sólido. El sólido resultante se añadió por partes a una solución enfriada (0°C) de etanol (25 ml) y DIPEA (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación se concentró al vacío antes de añadir agua (75 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, a continuación se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite marrón (3,3 g, 94%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 9,03 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,4 Hz, 0,5 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

25 **[0239]** Etapla 3: 3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

30

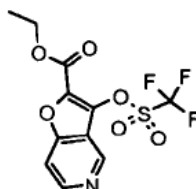


35

40 **[0240]** A una solución enfriada (0 °C) de 4-cloro-nicotinato de etilo (910 mg, 4,9 mmol) y glicolato de etilo (0,48 ml, 5,1 mmol) en DMF anhidro (17 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (9.8 mmol, 60%, 392 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas (0 °C hasta temperatura ambiente), a continuación se acidificó mediante la adición de ácido acético (1.2 ml), y posteriormente se concentró para proporcionar un residuo. Se añadió agua (23 ml), y la mezcla se agitó durante 5 minutos, en cuto momento se recogió el precipitado marrón resultante mediante filtración y se lavó con agua 3 x 30 mL para producir el compuesto del título como un sólido marrón claro. (875 mg, 86%). ¹H RMN (DMSO-D₆, 400MHz) 9.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 6.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (método B): RT = 1.42 min, M+H+ = 208.

50 **[0241]** Etapla 4: 3-(trifluorometanosulfonilpxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

55



60

[0242] Se calentó a 95°C durante 35 minutos una solución agitada de 3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (3,15 g, 15,204 mmol), N,N-bis(trifluorometilsulfonil) anilina (10,08 g, 28,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11,35 ml, 65.16 mmol) en dimetoxietano (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía flash (sílice, columna 120 g, ISCO, 45 mL/Min, 0-60% Acetato de etilo en hexano en 20 minutos) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido/sólido blanco ceroso (4,11 g, 79.7%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz)

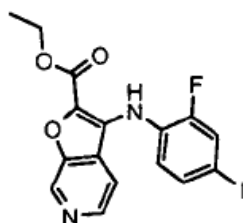
65

9.07 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.54 (q, 2H), 1.47 (t, 3H). LCMS (5 min., método 2): RT = 2.93 min, M+H+ = 339.6.

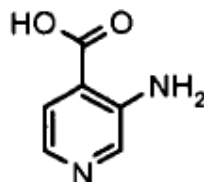
[0243] Etapa 5: 3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

[0244] Una suspensión de 3-(trifluorometanosulfonilo)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (4,11 g, 12,11 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (3,76 g, 19,38 mmol), Pd₂dba₃ (925 mg, 1,01 mmol), Xantphos (591 mg, 1,02 mmol) y K₃PO₄ (4,95 g, 22,61 mmol) en tolueno (60 ml) se desgaseó con nitrógeno burbujeante durante 10 minutos y a continuación se calentó hasta 105°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se filtró a continuación a través de celite 545 y el celite se lavó con 50 ml adicionales de acetato de etilo. El filtrado se concentró a continuación y se purificó mediante cromatografía flash (sílice, columna 120 g, ISCO, 45 mL/Min, Acetato de etilo 0-70% en hexano en 40 minutos) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2,96 g, 64.5%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.60 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d,m 1H), 7.39 (d,d, 1H), 7.30 (d,m, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.49 (q, 2H), 1.47 (t, 3H). LCMS (5 min., método 2): RT = 2.47 min, M+H+ = 378.9.

[0245] 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

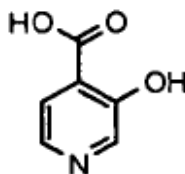


[0246] Etapa 1: Ácido 3-Amino-isonicotínico



[0247] Siguiendo los procedimientos de Zhou et al (2001) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9(8):2061-2071, se añadió lentamente bromo (1,22 ml, 23,9 mmol) a una solución enfriada (5°C) 2,5N de NaOH (60 ml, 150 mmol) y después de agitar durante 5 minutos se añadió pirrolo[3,4-c]piridin-1,3-diona (3,5 g, 23,6 mmol). La temperatura se elevó hasta 80°C y la mezcla se agitó durante 1 hora antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. Se añadió con precaución ácido acético (5,9 ml, 98,3 mmol) (N.B.: desprendimiento de gases) y la solución se agitó durante 10 minutos mediante lo cual el precipitado formado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua (20 ml) y MeOH (20 ml), a continuación se secó para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (2,1 g, 64%).

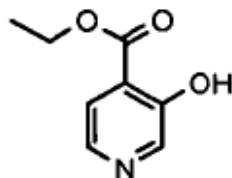
[0248] Etapa 2: Ácido 3-hidroxi-isonicotínico



[0249] A una suspensión de ácido 3-amino-isonicotínico (2,1 g, 15,2 mmol) en agua (35 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml). La solución se enfrió hasta 5°C y se agitó vigorosamente antes de añadir una solución de nitrito de sodio (1,05 g, 15,2 mmol) en agua (10 ml). La suspensión se calentó lentamente hasta 80°C y se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos, a continuación se enfrió hasta 65°C y se añadió ácido acético (1,5 ml). El pH de la solución se ajustó a pH 4.5 mediante la adición de una solución de amoníaco concentrado (aproximadamente 3,5 ml), a continuación la mezcla se colocó en el refrigerador durante la noche. El precipitado resultante se recogió

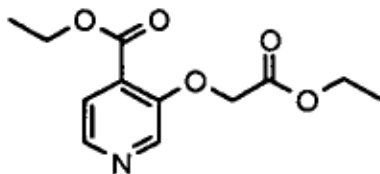
mediante filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1,85 g, 88%). ^1H RMN (d4-MeOH, 400 MHz) 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H).

[0250] Etapas 3: 3-hidroxi-isonicotinato de etilo



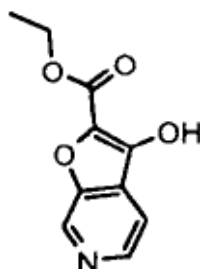
[0251] Se calentó a reflujo durante 48 horas ácido 3-hidroxi-isonicotínico (1,83 g, 13,2 mmol) en una mezcla de etanol (40 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1.0 ml). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para producir un residuo. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se neutralizó mediante la adición de NaHCO_3 (aproximadamente 2 g). Los componentes orgánicos se extrajeron con DCM (3 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite amarillo que se solidificó en reposo (1,87 g, 85%). ^1H RMN (d4-MeOH, 400 MHz) 10.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 6.44 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.44 Hz, 3H).

[0252] Etapas 4: 3-etoxicarbonilmetoxi-isonicotinato de etilo



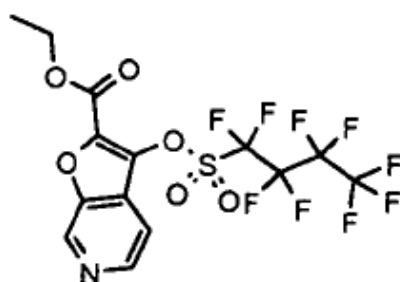
[0253] A una solución fría (5 °C) de 3-hidroxi-isonicotinato de etilo (1,67 g, 1,0 mmol), glicolato de etilo (1,15 ml, 12,0 mmol) y trifenilfosfina (3,93 g, 15,0 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió diisopropilazodicarboxilato (2,94 ml, 15,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, a continuación se agitó durante 1 hora adicional. La solución se concentró y purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano: dietil éter, gradiente 50:50 a 0:100) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (2,15 g, 85%). LCMS (método B): RT = 2.69 min, M+H+ = 254.

[0254] Etapas 5: 3-hidroxi-furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo



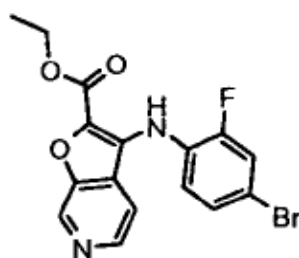
[0255] Una solución de 3-etoxicarbonilmetoxi-isonicotinato de etilo (2,1 g, 8,3 mmol) en THF (50 ml) se añadió con precaución a una solución fría (0°C) de tert-butoxido de potasio (966 mg, 8,6 mmol) en THF (20 ml). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de ácido acético (10 ml). La evaporación de los disolventes produjo una goma que se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se aisló y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1.60 g, 94%). LCMS (método B): RT = 1.89 min, M+H+ = 208.

[0256] Etapas 6: 3-(nonafluorobutan-1-sulfonilo)-furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo



[0257] A una suspensión agitada de 3-hidroxi-furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (1,16 g, 5,60 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C se añadió DIPEA (1,32 ml, 7,5 mmol) seguido de fluoruro de nonafluorobutilsulfonilo (1,25 ml, 6,9 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) seguido de una solución de NaOH 1 N (20 ml). La fase orgánica combinada se aisló y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano: dietil éter, gradiente 80:20 a 50:50) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (895 mg, 33%). LCMS (método B): RT = 4.34 min, M+H+ = 490.

[0258] Etapas 7: 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

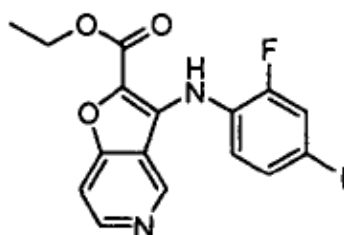


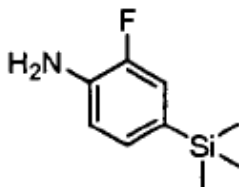
[0259] Una solución desgaseada de 3-(nonafluorobutano-1-sulfoniloxi)-furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (838 mg, 1,71 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (423 mg, 2,23 mmol), Pd₂dba₃ (78 mg, 0,09 mmol), Xantphos (99 mg, 0,17 mmol) y DBU (651 µl, 4,28 mmol) en tolueno (3,3 ml) se sometió a radiación de microondas a 150°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se absorbió sobre HM-N antes de purificarse mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano: dietil éter, gradiente 80:20 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (369 mg, 57%). LCMS (método B): RT = 3,77 min, M+H+ = 380/382.

[0260] Etapas 8: 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

[0261] Se calentó a 115°C durante 26 horas bajo una atmósfera de argón una mezcla de 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (311 mg, 0,82 mmol), yoduro de cobre (I) (8 mg, 0,04 mmol), yoduro de sodio (246 mg, 1,64 mmol) y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexan diamina (13 µl, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 ml). Una vez la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró, a continuación se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, EtOAc) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (220 mg, 63%). LCMS (método B): RT = 3,91 min, M+H+ = 427.

[0262] 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

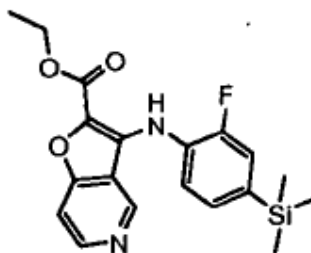


[0263] Etapla 1: 2-Fluoro-4-Trimetilsilanil-Fenilamina

[0264] Se añadió 4-Cloro-2-fluoronitrobenceno (6,0 g, 34,2 mmol) a un matraz de base redonda de 100 mL, seguido de hexametildisilano (18,9 g, 129,0 mmol, 26,4 mL) y xileno (13 mL). La mezcla se agitó magnéticamente mientras se burbujeaba nitrógeno en la solución a través de una pipeta de vidrio durante 10 minutos o hasta que todo el sólido se disolvió.

[0265] Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,0 g, 0,9 mmol), el matraz se ajustó con un condensador de reflujo, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24-48 horas mientras se pasaba una corriente lenta de nitrógeno a través de un séptum de goma colocado en la parte superior del condensador. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con etil éter (40 mL) y se filtró a través de un tapón de gel de sílice (30 mL de emulsión de SiO₂/etil éter empaquetado en un embudo de vidrio poroso de 60 mL). La torta del filtrado se lavó con etil éter (60 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para producir un aceite naranja, que se purificó mediante cromatografía flash (250 mL de gel de sílice, 98:1:1 hexano-CH₂Cl₂-etil éter), produciendo el 2-fluoro-4-trimetilsililnitrobenceno (5,45 g, 75%) como un aceite amarillo-naranja.

[0266] El 2-fluoro-4-trimetilsililnitrobenceno (5,45g, 25,6 mmol) se disolvió a continuación en etanol (100 mL), se transfirió a una botella de agitación Parr, se pasó una corriente de nitrógeno, a continuación se cargó con 10% Pd-C (0,4 g). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 1 h en el aparato Parr (45 psi H₂), y a continuación se filtró a través de un tapón de Celite. La torta del filtrado se lavó con etanol, y los filtrados combinados se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice 250 mL, 95:5 hexano-etil éter), para producir el compuesto del título como un aceite oscuro (4,31 g, 92%).

[0267] Etapla 2: 3-(4-Trimetilsilil-2-fluoro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

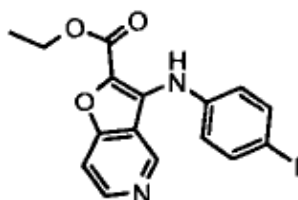
[0268] Se desgaseó con nitrógeno burbujeante una suspensión de 3-(trifluorometanosulfonilo)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (17,5 g, 51,58 mmol), 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (10 g, 54,26 mmol), Pd₂dba₃ (2,98 g, 3,26 mmol), Xantphos (1,94 mg, 3,26 mmol) y K₃PO₄ (15,83 g, 72,34 mmol) en tolueno (100 ml) durante 10 minutos en una botella de presión de 300 mL y a continuación se calentó hasta 105°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla resultante se filtró a continuación a través de celite 545 y el celite se lavó con 100 ml adicionales de acetato de etilo. El filtrado se concentró a continuación y se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice, 0-55% Acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (17,9 g, 93,2 %). LCMS (método C): RT = 2.47 min, M+H⁺ = 373. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.66 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d,d, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 1.49 (t, 3H).

[0269] Etapla 3: 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilaminol)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

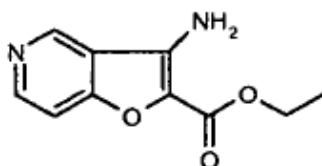
[0270] Se pesaron rápidamente 16,0 g (72,49 mmol) de AgBF₄ en un matraz de base redonda de 1000 mL y a continuación se tapó con un séptum de goma. A continuación, se purgó el matraz con gas N₂ seco durante 10 minutos, después de lo cual, se enfrió el matraz hasta -50°C, manteniendo una atmósfera inerte. A éste se añadió 300 ml de diclorometano anhidro y a continuación la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a -50°C bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió a continuación 9,0 g (24,16 mmol) de 3-(4-Trimetilsilil-2-fluoro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo en 75 ml de diclorometano anhidro y la mezcla se agitó durante 30 mins a -50°C bajo nitrógeno. El color de la mezcla de reacción era amarillo claro. La mezcla de reacción se trató

a continuación con 25 ml de IC1 (1,0 M en CH₂Cl₂, 25 mmol) gota a gota con agitación durante 30 minutos. La adición de IC1 dio lugar a un precipitado (blanco/marrón, el color de la mezcla de reacción era amarillo – color rojo localizado en el contacto de IC1 con la mezcla de reacción, que se volvió amarilla con precipitado blanco). La mezcla de reacción se agitó a -50°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. La LC/MS mostró que la mezcla de reacción era completa. La mezcla de reacción se detuvo a continuación a -50°C mediante la adición de 200 ml de una solución saturada de Na₂S₂O₃, seguido de 100 ml de agua. A continuación, la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se agitó. La mezcla se filtró a continuación a través de un filtro de papel. El sólido negro en el papel de filtro se aclaró posteriormente con diclorometano y a continuación se descartó. El filtrado se transfirió a continuación a un embudo de separación. Éste se extrajo rápidamente a continuación con diclorometano (3 X 100 ml). Las fases de diclorometano combinadas se lavaron a continuación con 170 mL de una solución de NH₄OH 4M en un embudo de separación. La fase de diclorometano se separó a continuación, se burbujeó con nitrógeno para eliminar el amoníaco. Ésta se secó a continuación con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir un sólido amarillo. El sólido se pulverizó a continuación y se trituroó con éter (2 X 30 ml) y a continuación se secó bajo vacío para producir 8,90 g del producto del título (sólido amarillo, 86,4%). LCMS (método C): RT = 2.47 min, M+H⁺ = 427. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.64 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d,d, 1H), 7.46 (d,d,m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.49 (q, 2H), 1.49 (t, 3H).

[0271] 3-(4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



[0272] Etapla 1: 3-amino-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

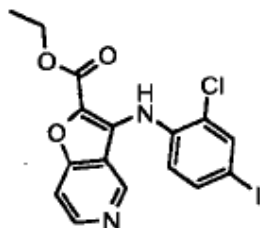


[0273] A una mezcla agitada de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 6,0 g, 150 mmol) en DMF (160 ml) a -10°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió glicolato de etilo (14,5 ml, 150 mmol) durante 5 minutos. Después de 35 minutos, la mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta -35°C y se añadió una solución de 4-cloronicotinonitrilo (6,9 g, 50 mmol) en DMF (40 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a continuación durante 1,5 horas hasta -5°C, antes de detenerse con una solución de ácido acético: agua (45 ml: 400 ml), y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase acuosa separada se basificó mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio (100 ml) y agua (2 X 100 ml), a continuación se aisló la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 60:40 a 0:100, a continuación acetato de etilo: metanol, 90:10) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (6,25 g, 61%). LCMS (método B): RT = 1,45 min, M+H⁺ = 207.

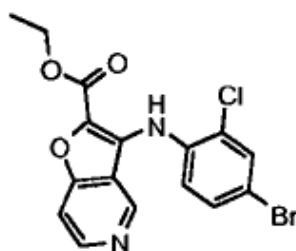
[0274] Etapla 2: 3-(4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

[0275] Se agitó una solución desgaseada de 3-amino-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (206 mg, 1.0 mmol), 1,4-diiodobenceno (3,3 g, 10,0 mmol), Pd₂dba₃ (24 mg, 26 μmol), Xantphos (30 mg, 52 μmol) y fosfato de potasio (424 mg, 2,0 mmol) en tolueno (10 ml) y se calentó hasta 105°C bajo una atmósfera de argón durante 42 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), seguido de solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) antes de aislar la fase orgánica, se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 100:0 a 60:40) produjo el compuesto del título como un sólido blanquecino (100 mg, 24%). LCMS (método B): RT = 3.16 min, M+H⁺ = 409.

[0276] 3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



[0277] Etapla 1: 3-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

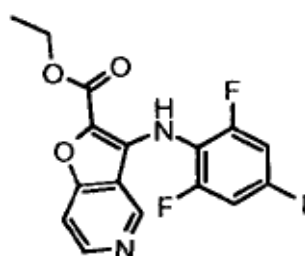


[0278] Se sometió a radiación de microondas a 150°C durante 10 minutos una solución desgaseada de 3-(nonafluorobutano-1-sulfonyloxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,02 mmol), 4-bromo-2-cloroanilina (275 mg, 1,33 mmol), Pd₂dba₃ (47 mg, 0,05 mmol), Xantphos (59 mg, 0,10 mmol) y DBU (388 µl, 2,56 mmol) en tolueno (2,0 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se absorbió sobre HM-N antes de purificarse mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 100:0 a 0: 100) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (183 mg, 47%). LCMS (método B): RT = 3.54 min, M+H⁺ = 395/397.

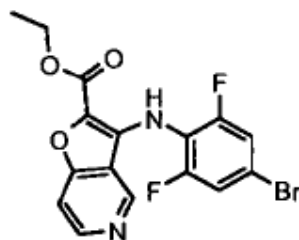
[0279] Etapla 2: 3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

[0280] Se calentó a 115°C durante 44 horas bajo una atmósfera de argón una mezcla de 3-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (183 mg, 0,46 mmol), yoduro de cobre (I) (4 mg, 0,02 mmol), yoduro de sodio (139 mg, 0,93 mmol) y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexano diamina (7 µl, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se añadieron yoduro de cobre (I) (4 mg, 0,02 mmol) y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexano diamina (7 µl, 0,04 mmol) y se reanudó el calentamiento a 115°C durante 18 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se lavó con una solución al 10% de amoníaco en agua, agua, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 100:0 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (115 mg, 57%). LCMS (método B): RT = 3.97 min, M+H⁺ = 443.

[0281] 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



[0282] Etapla 1: 3-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

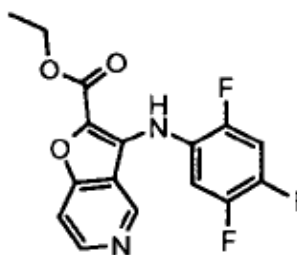


[0283] Se sometió a radiación de microondas a 150°C durante 10 minutos una solución desgaseada de 3-(nonafluorobutano-1-sulfonyloxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,02 mmol), 4-bromo-2,6-difluoroanilina (277 mg, 1,33 mmol), Pd₂dba₃ (47 mg, 0,05 mmol), Xantphos (59 mg, 0,10 mmol) y DBU (388 µl, 2,56 mmol) en tolueno (2,0 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se absorbió sobre HM-N antes de purificarse mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 100:0 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (89 mg, 22%). LCMS (método B): RT = 3,38 min, M+H⁺ = 397/399.

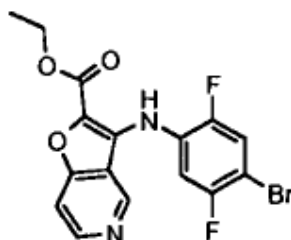
[0284] Etapas 2: 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenilaminol)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

[0285] Se sometió a radiación de microondas a 180°C durante 15 minutos una mezcla de 3-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (165 mg, 0,42 mmol), yoduro de cobre (I) (4 mg, 0,02 mmol), yoduro de sodio (125 mg, 0,83 mmol) y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexan diamina (7 µl, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml). Se añadieron adicionalmente yoduro de cobre (I) (4 mg, 0,02 mmol), yoduro de sodio (60 mg, 0,40 mmol) y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexan diamina (7 µl, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción que se volvió a someter a radiación de microondas a 180°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución al 10% solución de amoníaco en agua, agua, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 100:0 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (137 mg, 74%). LCMS (método B): RT = 3,48 min, M+H⁺ = 445.

[0286] 3-(2,5-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



[0287] Etapas 1: 3-(4-bromo-2,5-difluorofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



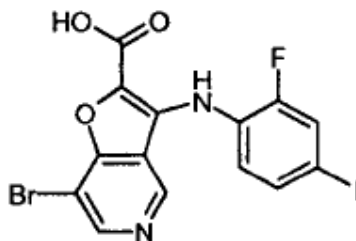
[0288] Se sometió a radiación de microondas a 150°C durante 10 minutos una solución desgaseada de 3-(nonafluorobutano-1-sulfonyloxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,02 mmol), 4-bromo-2,5-

difluoroanilina (277 mg, 1,33 mmol), Pd₂dba₃ (47 mg, 0,05 mmol), Xantphos (59 mg, 0,10 mmol) y DBU (388 µl, 2,56 mmol) en tolueno (2,0 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se absorbió sobre HM-N antes de purificarse mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 100:0 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (231 mg, 57%). LCMS (método B): RT = 3,22 min, M+H⁺ = 397/399.

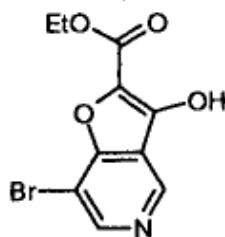
[0289] Etapa 2: 3-(2,5-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

[0290] Se calentó a 110°C durante 18 horas una mezcla de 3-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (222 mg, 0,56 mmol), yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,03 mmol), yoduro de sodio (168 mg, 1,12 mmol) y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexan diamina (10 µl, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml). Se añadieron adicionalmente yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,03 mmol), y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexan diamina (10 µl, 0,06 mmol) a la mezcla de reacción que se recalentó a 110°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano, y se lavó con una solución al 10% de amoníaco en agua, agua, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 100:0 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (170 mg, 68%). LCMS (método B): RT = 3,30 min, M+H⁺ = 445.

[0291] Ácido 7-Bromo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

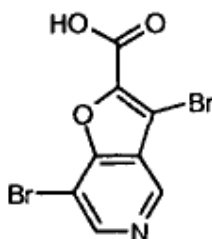


[0292] Etapa 1: 7-bromo-3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



[0293] A una solución de 4,5-dibromonicotinato de etilo (2,68 g, 8,67 mmol) y glicolato de etilo (0,90 g, 8,67 mmol) en DMF (25 ml) a 0°C (hielo/agua), se añadió hidruro de sodio (1,04 g, 26 mmol, dispersión de aceite al 60%). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min antes de dejarse calentar hasta temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C antes de la adición de HCl 1M (18 ml, 18 mmol). El precipitado se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,35 g, 95%). LCMS (método B): RT = 2,96 min, M+H⁺ = 285/287.

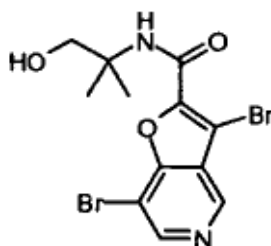
[0294] Etapa 2: Ácido 3,7-Dibromo-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0295] Se calentó a 140°C durante 2 horas una mezcla de 7-bromo-3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

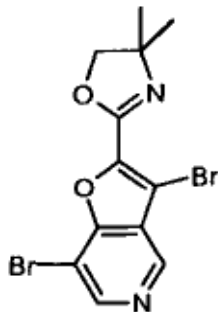
(1,14 g, 4,0 mmol) y oxibromuro de fósforo (5,6 g, 19,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de la adición de hielo troceado (aproximadamente 30 ml). La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH sólido antes de ajustarse a pH 3,0 mediante la adición cautelosa de HCl 1M. El precipitado resultante se filtró, y a continuación se lavó con agua, seguido de diclorometano para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 g, 90%). LCMS (método B): RT = 2,62 min, M+H+ = 320/322/324.

[0296] Etapas 3: (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 3,7-dibromo-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



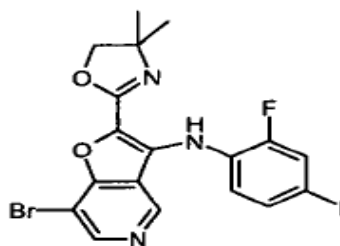
[0297] Se calentó a 50°C durante 2 horas una mezcla de ácido 3,7-dibromo-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (1,2 g, 3,74 mmol) y carbonil diimidazol (0,85 g, 5,24 mmol) en acetonitrilo (18 ml). Se añadió una parte adicional de carbonil diimidazol (0,035 g, 0,5 mmol) a la mezcla de reacción y calentando a 50°C de forma continua durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añadió 2-amino-2-metil-propan-1-ol (0,30 ml, 3,13 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 19 horas, a continuación se calentó hasta 50°C durante 1 hora antes de concentrarse al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 80:20 a 0:100) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,53 g, 72%). LCMS (método B): RT = 2,57 min, M+H+ = 391/393/395.

[0298] Etapas 4: 3,7-Dibromo-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-furo[3,2-c]piridina



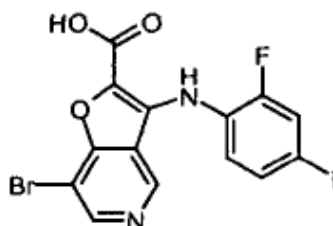
[0299] A una solución de (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 3,7-dibromo-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (0,53 g, 1,35 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,25 ml, 3,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, a continuación se calentó hasta reflujo durante 2h, antes de enfriarse hasta 0°C. La mezcla se neutralizó con NaOH 1M (15ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). A continuación, la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir un residuo. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano a continuación acetato de etilo) produjo el compuesto del título como una goma amarilla pálida (250 mg, 50%). LCMS (método B): RT = 3,11 min, M+H+ = 373/375/377.

[0300] Etapas 5: [7-Bromo-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-furo[3,2-c]piridin-3-il]-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-amina



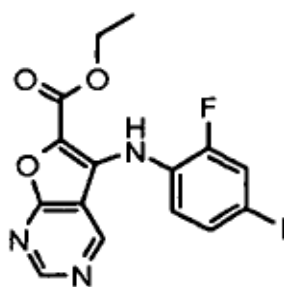
[0301] A una solución de 3,7-dibromo-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-furo[3,2-c]piridina (250 mg, 0,67 mmol) y 4-yodo-2-fluoroanilina (474 mg, 2 mmol) en THF (2ml) se añadió una solución de hexametildisilazida de litio en THF (2 ml, solución 1M). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para producir un residuo. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: tert-butil-metiléter, gradiente 1:1 a 1:2) produjo el compuesto del título como un sólido marrón claro (150 mg, 42%). LCMS (método A): RT = 13,97 min, M+H⁺ = 530/532.

[0302] Etapla 6: Ácido 7-Bromo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilaminol-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

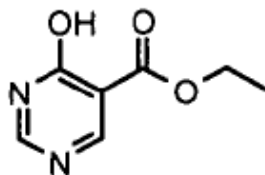


[0303] Una mezcla de [7-bromo-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-furo[3,2-c]piridin-3-il]-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-amina (110 mg, 0,2 mmol) y HCl 1 M (2 ml, 2 mmol) se calentó a 100°C durante 4 horas, a continuación se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió NaOH 2,5M en metanol (0,4 ml, 1 mmol) seguido de agua (1 ml). La mezcla se calentó a continuación a 75°C durante 1 hora antes de añadir NaOH acuoso 1M (1 ml, 1 mmol) y calentando de manera continua durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la fase acuosa restante se lavó con acetato de etilo (2 x 2 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación hasta pH 4 con HCl 1M (~1,5 ml) y se concentró al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen y se dejó reposar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (1 ml) seguido de acetato de etilo (1 ml) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo/marrón (66 mg, 69%). LCMS (método B): RT = 3,34 min, M+H⁺ = 477/479.

[0304] 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



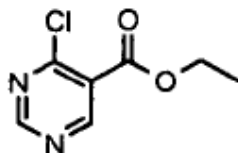
[0305] Etapla 1: 4-hidroxi-pirimidin-5-carboxilato de etilo



[0306] A una solución preformada de sodio (1,70 g, 73,9 mmol) en etanol absoluto (300ml) se añadió 1,3,5-triazina (6,0 g, 74,1 mmol) y dietilmalonato (11,3 ml, 74,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. Después de calentar durante 3h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para producir un residuo. El residuo se disolvió en agua (300 ml), a continuación se enfrió hasta 5°C y se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico (6 ml). La mezcla se envejeció durante 48 horas a 5°C y se filtró. El

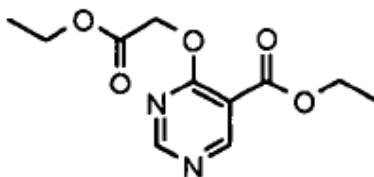
sólido resultante se lavó con agua, antes de secarse bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido beige (3,0 g, 24%). ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

5 **[0307]** Etapla 2: 4-cloro-pirimidin-5-carboxilato de etilo



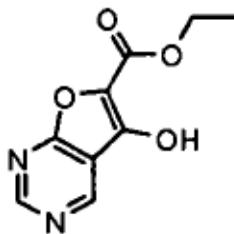
15 **[0308]** A una suspensión de 4-hidroxi-pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,0 g, 17,6 mmol) en tolueno (35 ml) se añadió diisopropiletilamina (3,4 ml, 19,6 mmol) y oxicloruro de fósforo (1,8 ml, 19,6 mmol) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C, y se agitó durante dos horas, a continuación se enfrió hasta 5°C. Se añadió una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio (26 ml) y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, a continuación se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un aceite marrón (2,56 g, 77%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 9.13 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

25 **[0309]** Etapla 3: 4-etoxicarbonilmetoxi-pirimidin-5-carboxilato de etilo



35 **[0310]** A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 602 mg, 15,1 mmol) en THF anhidro (55 mL) a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió glicolato de etilo (1,6 ml, 16,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos antes de añadir gota a gota una solución de 4-cloro-pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,56 g, 13,8 mmol) en THF anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se añadió ácido acético (3 ml) a la mezcla de reacción que a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico, antes de secarse sobre sulfato de sodio y concentrarse bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se absorbió sobre HM-N y purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 100:00 a 40:60) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (2,67 g, 76%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 9.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

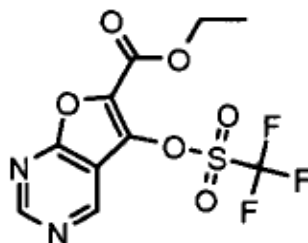
50 **[0311]** Etapla 4: 5-hidroxi-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



65 **[0312]** A una solución de 4-etoxicarbonilmetoxi-pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,12 g, 8,3 mmol) en THF anhidro (80 ml) a 5°C bajo una atmósfera inerte se añadió tert-butoxido de sodio (1,40 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y se añadió una solución 1M de ácido clorhídrico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, seguido de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el

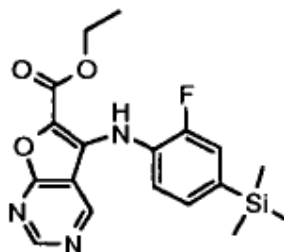
compuesto del título como un sólido blanco (934 mg, 54%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 9.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 4.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0313] Etapla 5: 5-trifluorometanosulfonilo-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



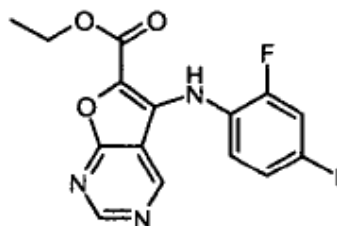
[0314] A una solución de 5-hidroxi-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (1,2 g, 5,8 mmol) y diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,7 mmol) en dimetoxietano (25 ml) se añadió N-feniltrifluorometanosulfonimida (2,3 g, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 1 hora, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, a continuación se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 100:0 a 50:50) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (1,5 g, 77%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 9.23 (s, 2H), 4.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0315] Etapla 6: 5-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



[0316] Se calentó hasta reflujo una solución degaseada de 5-trifluorometanosulfonilo-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,4 mmol), 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (888 mg, 4,8 mmol), Pd_2dba_3 (202 mg, 0,22 mmol), Xantphos (127 mg, 0,22 mmol) y K_3PO_4 (1,9 g, 8,8 mmol) en tolueno (20 ml) y se agitó durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite, y la torta filtrada se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano, se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, acetato de etilo: ciclohexano, gradiente 0:100 a 40:60) para producir el compuesto del título como un aceite que cristalizó en reposo (1,2 g, 75%). LCMS (método B): RT = 4,39 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 374$.

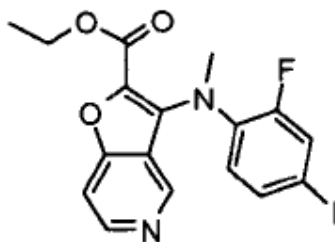
[0317] Etapla 7: 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilaminol-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



A una solución de 5-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,2 mmol) en diclorometano (10 ml) a 5°C se añadió una solución de monoclورو de yodo (674 mg, 4,2 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, antes de añadir una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, a continuación una solución acuosa

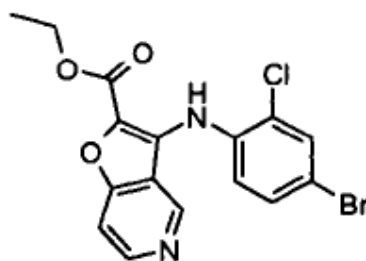
saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con etanol caliente, se envejeció por la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, a continuación se lavó con etanol frío antes de secarse bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (864 mg, 63%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=9.6$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J=8.4$ Hz, 1.7Hz), 1.7Hz), 1H), 7.03 (dd, $J=8.2$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 4.49 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0318] Éster etílico del ácido 3-((2-fluoro-4-yodofenil)metilaminofuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico



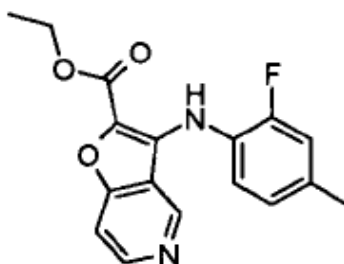
[0319] Se añadió por partes hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 45 mg, 1,12 mmol) a una solución agitada de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (430 mg, 1,0 mmol) y yodometano (310 μL , 4,98 mmol) en DMF (3 mL) bajo una atmósfera inerte. Esta mezcla se agitó durante 3 horas, a continuación se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía flash (Si-SPE gradiente 40:100 a 100:100 de éter) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (57 mg, 13%). LCMS (método B): RT = 3,26min; $\text{M}+\text{H}^+$ 440.

[0320] Éster etílico del ácido 3-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0321] Se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 16 horas una solución desgaseada de éster etílico del ácido 3-trifluorometanosulfonylpxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (300 mg, 0,88 mmol), 4-bromo-2-fluoro anilina (201 mg, 0,97 mmol), Pd_2dba_3 (40 mg, 0,044 mmol), Xantphos (59 mg, 0,044 mmol) y fosfato de potasio tribásico (373 mg, 1,76 mmol) en tolueno (5 mL). La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano: dietil éter, gradiente 80:20 a 50:50) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (177 mg, 51%). LCMS (método B): RT = 3,76 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 395 / 397.

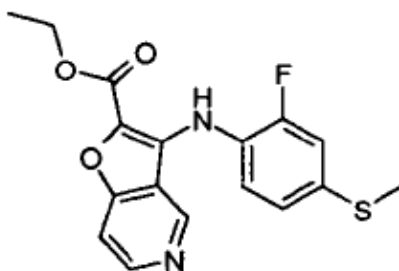
[0322] Éster etílico del ácido 3-4-metil-2-fluoro-fenilamino-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



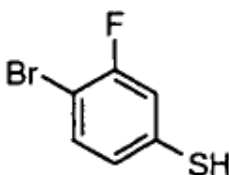
[0323] Se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 16 horas una solución desgaseada de éster etílico

del ácido 3-amino-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (300 mg, 1,46 mmol), 4-bromo- 3-fluorotolueno (277 μ l, 2,19 mmol), Pd_2dba_3 (67 mg, 0,073 mmol), Xantphos (84 mg, 0,15 mmol) y fosfato de potasio tribásico (620 mg, 2,92 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano:dietil éter, gradiente 100:0 a 75:25) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (252 mg, 55%). LCMS (método B): RT = 3,14 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 315.

[0324] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

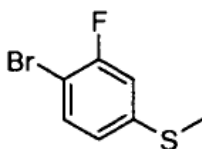


[0325] Etapla 1: 4-Bromo-3-fluoro-benzenotiol



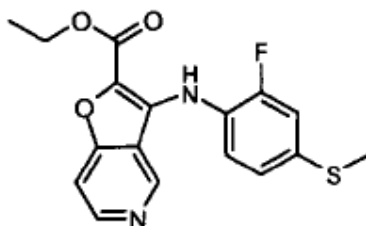
[0326] Se añadió gota a gota cloruro de 4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonilo (324 μ l, 2,19 mmol) a una solución de trifenilfosfina (1,73 g, 6,58 mmol) en una mezcla de dimetilformamida (125 μ l) y diclorometano (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M (5 ml) y se separaron las capas. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se recibió en hidróxido de sodio acuoso 1 M (10 ml). La suspensión resultante se filtró a través de celite® y el filtrado se lavó con éter (10 ml x 3), a continuación se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 M (10 ml). La solución se extrajo con éter (10 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), a continuación se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (225 mg, 50%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) 7.47 (1H, dd, J= 8.4, 7.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J= 8.9, 2.2 Hz), 6.93 (1H, ddd, J= 8.4, 2.1, 0.7 Hz), 3.54 (1H, br s).

[0327] Etapla 2: 1-Bromo-2-fluoro-4-metilsulfanil-benceno



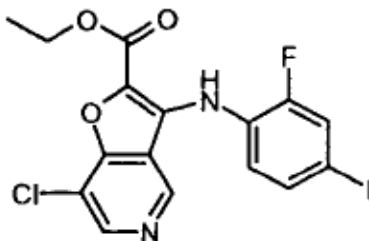
[0328] Se enfrió una solución de 4-bromo-3-fluoro-benzenotiol (225 mg, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 52 mg, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió yodometano (78 μ l, 1,25 mmol) y la mezcla se dejó volver a temperatura ambiente con agitación durante 20 minutos. Se añadió diclorometano (10 ml) y la mezcla de reacción se detuvo con ácido clorhídrico acuoso 1 M. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano: dietil éter, gradiente 100:0 a 90:10) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo brillante (208 mg, 86%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7.43 (1H, dd, J= 8.4, 7.2), 7.00 (1H, dd, J= 9.4, 2.3), 6.91 (1H, ddd, J=8.4, 2.1, 0.7), 2.48 (3H, s).

[0329] Etapla 3: Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

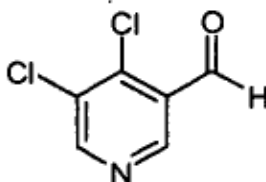


[0330] Se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 60 horas una solución desgaseada de éster etílico del ácido 3-amino-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (121 mg, 0,59 mmol), 1-bromo-2-fluoro-4-metilsulfanil-benceno (195 mg, 0,88 mmol), Pd₂dba₃ (27 mg, 0,030 mmol), Xantphos (34 mg, 0,059 mmol) y fosfato de potasio tribásico (250 mg, 1,18 mmol) en tolueno (3 ml). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano: dietil éter, gradiente 100:0 a 50:50) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (128 mg, 63%). LCMS (método B): RT = 3,24 min, M+H⁺ = 347.

[0331] Éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-carboxílico

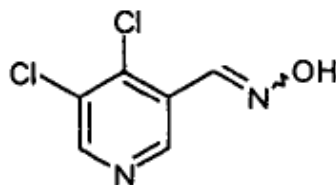


[0332] Etapas 1: 4,5-Dicloropiridin-3-carbaldehído



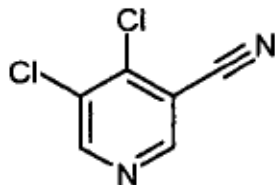
[0333] A una solución de diisopropilamina (10,73 ml, 75,9 mmol) en THF (60 ml) a -40°C, se añadió n-butil litio (47,45 ml, 75,9 mmol, 1,6M en hexanos) y la solución se agitó durante 15 min a -40°C, antes de enfriarse hasta -70°C. Se añadió gota a gota una solución de 3,4-dicloropiridina (10,7 g, 72,3 mmol) en THF (30 ml) para mantener la temperatura por debajo de -65°C. La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 2 h antes de la adición de DMF (6,74 ml, 86,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a -40°C durante 1 h y a continuación se dejó calentar hasta -5°C antes de añadir con precaución una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) con agitación rápida durante 3 min. La mezcla se separó a continuación entre cloruro de amonio saturado (150 ml) y diclorometano (150 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano : acetato de etilo gradiente 100:0 a 94:6) produjo el compuesto del título como un sólido ceroso blanco (8,01 g, 63%).

[0334] Etapas 2: Oxima de 4,5-dicloropiridin-3-carbaldehído



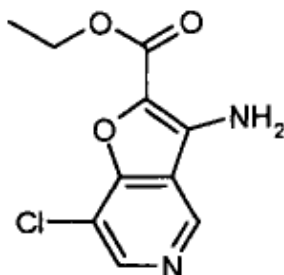
[0335] Se añadió una solución de 4,5-dicloropiridin-3-carbaldehído (8,01 g, 45,51 mmol) en etanol (50 ml) a una solución agitada rápidamente de clorhidrato de hidroxilamina (3,48 g, 50,06 mmol) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, a continuación se separó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (8,3 g, 96%).

[0336] Etapas 3: 4,5-Dicloronicotinonitrilo



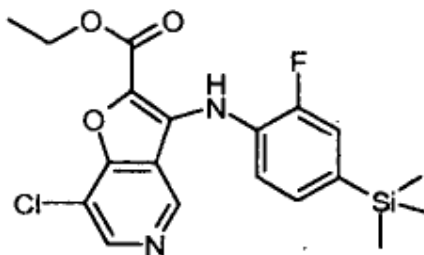
[0337] A una suspensión de oxima de 4,5-dicloropiridin-3-carbaldehído (7,84 g, 41,05 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió carbonil diimidazol (7,99 g, 49,26 mmol). La mezcla se calentó a continuación hasta reflujo durante 1,5 h antes de enfriarse, a continuación se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (70 ml) y agua (70 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano:diclorometano gradiente 20:80 a 0:100) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0,53 g, 72%). LCMS (método B): RT = 2,86 min, no había iones presentes.

[0338] Etapas 4: Éster etílico del ácido 3-amino-7-cloro-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



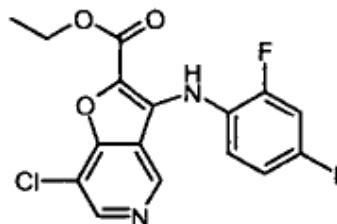
[0339] A una solución de glicolato de etilo (1,48 ml, 15,7 mmol) en DMF (15 ml) a -10°C se añadió hidruro de sodio (0,63 g, 15,7 mmol, dispersión al 60% en aceite). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 35 min, a continuación se enfrió hasta -40°C. Se añadió gota a gota una solución de 3,4-dicloronicotinonitrilo (0,906 g, 5,24 mmol) en DMF (5 ml) antes de dejar que la mezcla de reacción se calentara hasta -15°C durante 30 min, a continuación -5°C durante 1 h. La mezcla se vertió en 10:1 agua/ácido acético (25 ml), se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase acuosa se llevó a pH 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, acetato de etilo:triethylamina 98:2) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo (0,60 g, 48%). LCMS (método B): RT = 2,79 min, M+H+ = 241, 243.

[0340] Etapas 5: éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-carboxílico



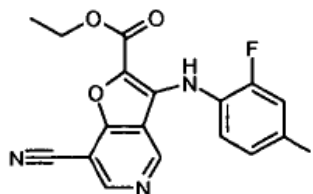
[0341] A una solución de éster etílico del ácido 3-amino-7-cloro-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (4,16 g, 17,3 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió carbonato de cesio (11,27 g, 34,6 mmol) y la mezcla se desgaseó (argón/vacío). A ésta se añadió éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (7,1 g, 22,5 mmol), Pd₂dba₃ (395 mg, 0,432 mmol) y Xantphos (0,5 g, 0,865 mmol) y al recipiente se pasó una corriente de argón. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 19 h, se enfrió y vertió en cloruro de amonio saturado (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml), Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano:diclorometano gradiente 1:0 a 0:1) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (5,13 g, 73%). LCMS (método B): RT = 4,80 min, M+H⁺ = 407, 409.

[0342] Etapla 6: éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-carboxílico

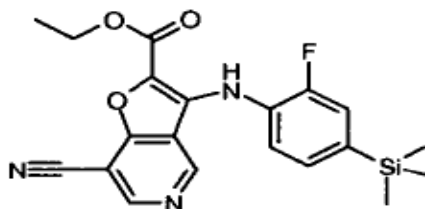


[0343] A una solución de éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)furo[3,2c]-piridin-carboxílico (250 mg, 0,615 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C se añadió monoclóruo de yodo (1,23 ml, 1,23 mmol, solución 1M en diclorometano) y la solución se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 ml) y la mezcla se vertió en tiosulfato de sodio saturado (25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml), Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano:diclorometano gradiente 1:0 a 0:1) produjo el compuesto del título como un sólido ceroso amarillo (0,22 g, 78%). LCMS (método B): RT = 4,30 min, M+H⁺ = 461, 463.

[0344] Éster etílico del ácido 7-ciano-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-carboxílico



[0345] Etapla 1: Éster etílico del ácido 7-ciano-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-carboxílico

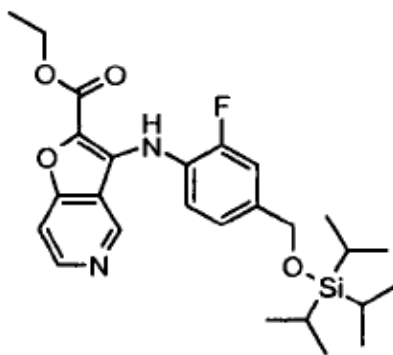


[0346] A una solución de éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)furo[3,2c]-piridin-carboxílico (0,64 g, 1,57 mmol) en DMF (15 ml) se añadió cianuro de zinc (II) (0,22 g, 12,63 mmol) y la mezcla se desgaseó (argón/vacío). A continuación se añadieron Pd₂dba₃ (72 mg, 0,079 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-Phos, 65 mg, 0,158 mmol) y al recipiente se pasó una corriente con argón, se selló, a continuación se calentó hasta 150°C bajo radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajeron los compuestos volátiles y el residuo formó un azeótropo con tolueno (3 x 15 ml). La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano:diclorometano gradiente 1:0 a 0:1, a continuación acetato de etilo al 10% en diclorometano) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,46 g, 74%). LCMS (método B): RT = 4,52 min, M+H⁺ = 398.

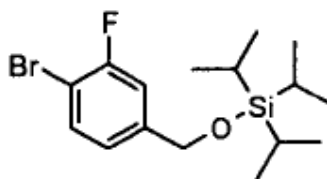
[0347] Etapla 2: Éster etílico del ácido 7-ciano-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-carboxílico

[0348] A una solución de éster etílico del ácido 7-ciano-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)furo[3,2-c]-piridin-carboxílico (0,46 g, 1,16 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0°C se añadió monoclóruo de yodo (2,32 ml, 2,32 mmol, solución 1M en diclorometano), y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 ml) y la mezcla se vertió en tiosulfato de sodio saturado (35 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano:acetato de etilo gradiente 10:0 a 10:1) produjo el compuesto del título como un sólido ceroso amarillo (0,36 g, 69%). LCMS (método B): RT = 4,10 min, M+H⁺ = 452.

[0349] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-triisopropilsiloximetil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0350] Etapla 1: (4-Bromo-3-fluoro-benciloxil-triisopropil-silano

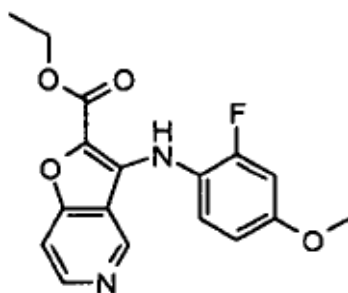


[0351] A una solución de (4-bromo-3-fluoro-fenil)-metanol (410 mg, 2,0 mmol) e imidazol (163 mg, 2,4 mmol) en DMF (10 mL) se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,472 mL, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se separó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (643 mg, 89%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 7.48 (dd, J=8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.04-1.24 (m, 21H).

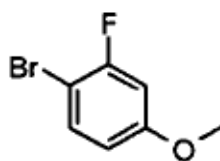
[0352] Etapla 2: Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-triisopropilsilanilpxil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0353] Se calentó hasta 110°C una solución desgaseada de éster etílico del ácido 3-amino-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (206 g, 1,0 mmol), (4-bromo-3-fluoro-benciloxi)-triisopropil-silano (433 mg, 1,2 mmol), Pd₂dba₃ (36 mg, 0,039 mmol), Xantphos (46 mg, 0,08 mmol) y K₃PO₄ (297 mg, 1,4 mmol) en tolueno (1 ml), a continuación se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío para producir un aceite negro. El aceite se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, MeOH: DCM, gradiente 0:100 a 5:95) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (166 mg, 34%). LCMS (método B): RT = 5,39 min, M+H⁺ = 487.

[0354] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0355] Etapla 1: 1-Bromo-2-fluoro-4-metoxi-benceno

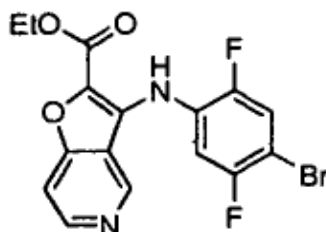


[0356] A una solución de 4-bromo-3-fluoro-fenol (500 mg, 2,62 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añadió por partes hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 115 mg, 2,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min antes de añadir yodometano (0,500 mL, 8,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes separarse entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (518 mg, 96%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) 7.41 (dd, $J=8.8$, 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=10.3$, 2.8 Hz, 1H), 6.61 (ddd, $J=8.8$, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[0357] Etapla 2: Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0358] Se calentó hasta 110°C una solución desgaseada de éster etílico del ácido 3-amino-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (206 g, 1,0 mmol), 1-bromo-2-fluoro-4-metoxi-benceno (246 mg, 1,2 mmol), Pd_2dba_3 (46 mg, 0,050 mmol), Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y K_3PO_4 (254 mg, 1,2 mmol) en tolueno (5 ml), a continuación se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío para producir un aceite negro. El aceite se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, MeOH: DCM, gradiente 0:100 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (130 mg, 39%). LCMS (método B): RT = 2,93 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 331.

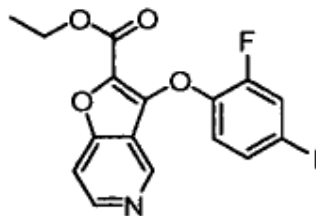
[0359] 3-(4-Bromo-2,5-difluorofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



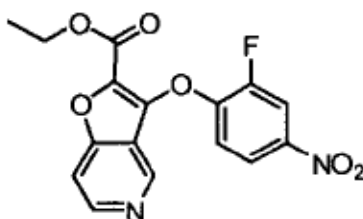
[0360] Una solución desgaseada de 3-(trifluorometanosulfonyloxi)furo [3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (678 mg, 2,00 mmol), 4-bromo-2,5-difluoroanilina (670 mg, 3,22 mmol), Pd_2dba_3 (147 mg, 0,160 mmol), Xantphos (97,0 mg, 0,168 mmol) y K_3PO_4 fino en polvo (793 mg, 3,74 mmol) en tolueno (7,5 ml) se calentó en un tubo sellado a 105°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se filtró a través de un tapón de gel de sílice (15 ml envasado en etil éter). Después de lavar la torta del filtrado con más acetato de etilo (20 ml), el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir un aceite marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, utilizando 5:3:2

hexano-cloruro de metileno-etil éter) para producir el compuesto del título como un sólido oscuro (329 mg, 41%).

[0361] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

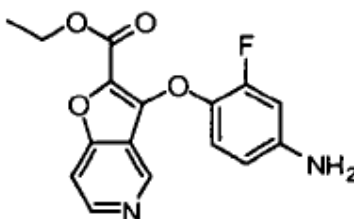


[0362] Etapla 1: Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0363] Se añadieron 3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (2,70 g, 13,0 mmol), seguido de 3,4-difluoro nitrobenzoceno (2,89 mL, 26,1 mmol), y 18-corona-6 (3,45 g, 13,0 mmol) a una suspensión de hidruro de potasio (1,10 g, 27,4 mmol) en DMF (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 2h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de agua/solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc, a continuación las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (30 - 80% EtOAc:Hex) para producir el compuesto del título (442 mg, 10% de rendimiento) como un jarabe amarillo. LCMS (método C): RT = 2.07 min, M+H⁺ = 347. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 9.2, 2.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0364] Etapla 2: Éster etílico del ácido 3-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



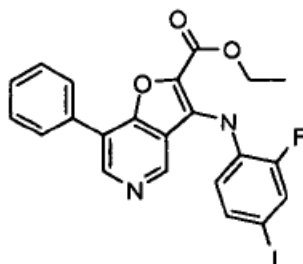
[0365] Se añadió polvo de hierro (299 mg, 5,36 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (460 mg, 1,3 mmol) en etanol (8 mL) y HCl acuoso 2 N (8 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El hierro no reaccionado se eliminó con un imán, a continuación la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadieron 10 mL de agua y de etanol, seguido de bicarbonato de sodio sólido (1,5 g). Se añadieron 3,2 g de gel de sílice y los compuestos volátiles se extrajeron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (40 - 80% EtOAc:Hex) para producir el compuesto del título (130 mg, 31% de rendimiento) como una espuma blanquecina. LCMS (método C): RT = 1,35 min, M+H⁺ = 317. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 12.4, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.6 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (br, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0366] Etapla 3: Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

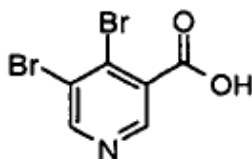
[0367] Se añadió gota a gota nitrito de sodio (1,18 mL de una solución acuosa 0,382 M) a una suspensión de éster etílico del ácido 3-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,41 mmol) en una solución acuosa 2 M de HCl (3,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0 °C, y a continuación se

añadió yoduro de sodio (1,18 mL de una solución acuosa 1,39 M, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 0 °C hasta temperatura ambiente. Se añadieron hidróxido de sodio (7 mL de una solución acuosa 1N) y Na₂S₂O₃ (5 mL de una solución acuosa saturada), y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (30 - 70% EtOAc:Hex) para producir el compuesto del título (60 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (método C): RT = 2,29 min, M+H⁺ = 428. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0368] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodofenilaminol-7-fenilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico

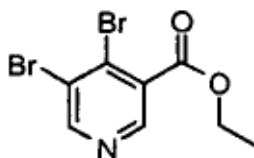


[0369] Etapla 1: Ácido 4,5-dibromonicotínico



Se agitó ácido 5-bromonicotínico (25,25 g, 125 mmol) como una solución en tetrahidrofurano anhidro (500 ml) bajo nitrógeno y se enfrió hasta -70°C. La mezcla resultante se trató gota a gota durante 1 hora with diisopropilamida de litio (1,8 M, 144 ml, 260 mmol). Después de completar la adición, la solución se agitó durante 2,5 horas a -55°C, a continuación se enfrió hasta -70°C y se trató por partes durante 30 minutos con 1,2-dibromotetracloroetano (50 g, 154,5 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se dejó calentar hasta -20°C durante 2 horas antes de la adición con precaución de agua (150 ml). El disolvente orgánico se extrajo a continuación al vacío y el residuo se diluyó con agua (500 ml), a continuación se lavó con acetato de etilo antes de acidificar la fase acuosa hasta pH 3,00 con HCl c. El producto precipitado se recogió mediante filtración y se secó a 60°C al vacío para producir el compuesto del título (14,2 g). El filtrado se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir posteriormente el compuesto del título (18,6 g, rendimiento total de 32,8 g, 93%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) 8.92 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

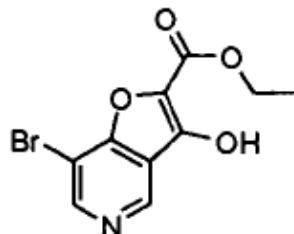
[0371] Etapla 2: Éster etílico del ácido 4,5-dibromonicotínico



Se agitó ácido 4,5-dibromonicotínico (32,8 g, 116,7 mmol) como una suspensión en acetonitrilo (550 ml) a temperatura ambiente y se trató por partes con 1,1' - carbonildiimidazol (29,87 g, 180 mmol) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadió etanol (78 ml) y se agitó de manera continua durante 48 h más. La solución se filtró a continuación y el filtrado se evaporó al vacío para producir un aceite marrón claro. El aceite se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para producir un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, eluyente de diclorometano) para producir el compuesto del título (20,6 g 57%) ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8.80 (s,

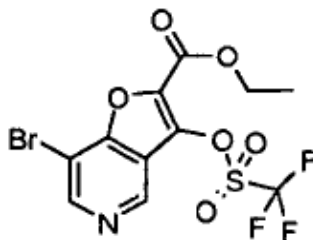
1H), 8.75 (s, 1H), 4.45 (q, 2H J = 7.0 Hz), 1.39 (t, 3H J = 7.0 Hz).

[0373] Etapla 3: Éster etílico del ácido 7-bromo-3-hidroxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico



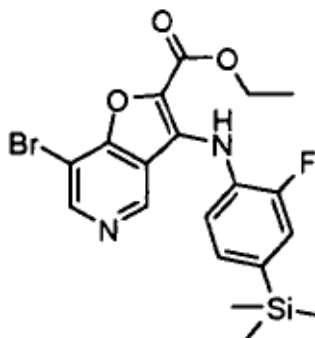
[0374] Se añadió gota a gota una solución de glicolato de etilo (6,30 ml, 66,5 mmol) en DMF anhidro (50 ml) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (8,00 g, dispersión al 60%, 200 mmol) en DMF anhidro (80 ml) enfriando para mantener la temperatura por debajo de 10°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de éster etílico del ácido 4,5-dibromonicotínico (20,60 g, 66,5 mmol) como una solución en DMF anhidro (50 ml) manteniendo de nuevo la temperatura por debajo de 10°C. La solución roja/marrón oscura resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente durante 1,5 horas antes de detenerse y acidificarse hasta pH 3,00 con HCl acuoso 1M. El precipitado sólido resultante se recogió mediante filtración, el residuo se lavó con agua, a continuación acetona fría y se secó al vacío a 45°C para producir el compuesto del título (11,98 g 63%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 4.35 (q, 2H J = 7.3 Hz), 1.33 (t, 3H J = 7.3 Hz). LCMS (método B): RT = 2,82 min, M+H⁺ = 286, 288.

[0375] Etapla 4: Éster etílico del ácido 7-bromo-3-trifluorometanosulfoniloxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico



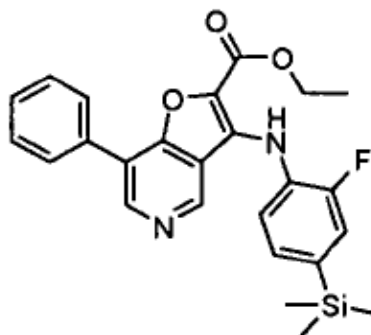
[0376] Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (8,32 ml, 49,66 mmol) en DCM anhidro (70 ml) a una solución agitada de éster etílico del ácido 7-bromo-3-hidroxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico (12,80 g, 44,7 mmol) y piridina (10,88 ml, 128 mmol) en DCM anhidro (400 ml) a 5-10°C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 5-10°C, a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente durante 3 horas antes de dejarse reposar durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó with HCl acuoso 1 M, agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y solución acuosa saturada de cloruro sódico, antes de secarse sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite marrón claro. El aceite se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (11.84 g 63%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 4.55 (q, 2H J = 7.2 Hz), 1.47 (t, 3H J = 7.2 Hz).

[0377] Etapla 5: Éster etílico del ácido 7-bromo-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0378] Se agitó éster etílico del ácido 7-bromo-3-trifluorometanosulfoniloxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico (11,84 g, 28,3 mmol) en tolueno anhidro (160 ml) con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,0 g, 1,20 mmol), Xantphos (0,572 g, 1,0 mmol) y fosfato de potasio tribásico (11,25 g, 53,75 mmol). La mezcla se desgasificó antes de la adición de una solución de 2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamina (5,38 g, 29,54 mmol) en tolueno anhidro (10 ml). La mezcla se desgasificó de nuevo antes de calentar a 115°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo y agua, a continuación se filtró y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para producir un sólido marrón. El sólido se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , ciclohexano al 30% en DCM) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (7,1 g, 55%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 4.50 (q, 2H $J = 7.0$ Hz), 1.47 (t, 3H $J = 7.0$ Hz), 0.29 (s, 9H). LCMS (método B): RT = 4,81 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 451,453$.

[0379] Etapas 6: Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)-7-fenilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico

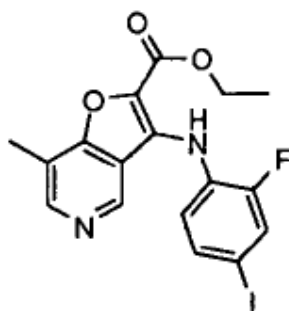


[0380] Se agitó éster etílico del ácido 7-bromo-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) como una suspensión a temperatura ambiente en etanol (2 ml) con ácido fenil borónico (30 mg, 0,242 mmol) bajo argón. Después de agitar durante 20 minutos, se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0,66 μmol), trifenil fosfina (0,5 mg, 0,002 mmol) y una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (130 μl , 0,264 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó, a continuación se calentó a reflujo bajo argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para producir un sólido amarillo. Este sólido se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , ciclohexano al 30% en DCM) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (31 mg, 31%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87 (d, 2H $J = 7.80$ Hz), 7.72 (s, 1H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.33 (q, 2H $J = 7.0$ Hz) 1.43 (t, 3H $J = 7.0$ Hz) 0.30 (s, 9H). LCMS (método B): RT = 4.91 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 449$.

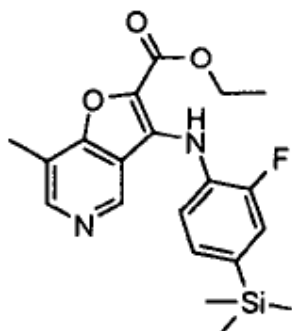
[0381] Etapas 7: Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-7-fenilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0382] Se agitó el éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)-7-fenilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico (30 mg, 0,067 mmol) como una solución en DCM (2 ml) a 0-5°C y se trató gota a gota con IC1 1M en DCM (130 μl , 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 2 horas antes de la adición de una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1 M (1 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (cuantitativo). ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.87 (d, 2H $J = 7.80$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.59-7.44 (m, 5H), 7.05 (t, 1H $J = 8.50$ Hz), 4.47 (q, 2H $J = 7.10$ Hz), 1.43 (t, 3H $J = 7.10$ Hz). LCMS (método B): RT = 4.40 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 503$.

[0383] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-7-metilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0384] Etapla 1: Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilaminol)-7-metilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico

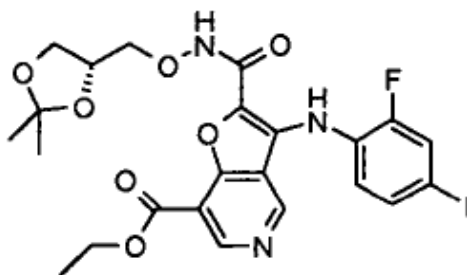


[0385] Se agitó el éster etílico del ácido 7-bromo-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (1,0 g, 2,2 mmol) con carbonato de potasio (456,5 mg, 3,3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (255 mg, 0,22 mmol) y trimetilboroxina (305 μ l, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó antes de calentarse a 110°C bajo argón durante 6 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, a continuación se filtró y evaporó al vacío para producir un residuo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , ciclohexano al 30% en DCM, a continuación metanol al 1% en DCM) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (710 mg, 83%) ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8.50 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 3H), 4.48 (q, 2H J = 7.0 Hz), 2.54 (s, 3H), 1.46 (t, 3H J = 7.0 Hz), 0.29 (s 9H). LCMS (método B): RT = 4,12 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 387.

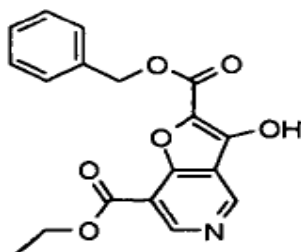
[0386] Etapla 2: Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-7-metilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0387] Se agitó éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)-7-metilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxílico (710 mg, 1,84 mmol) como una solución en DCM (25 ml) a 0-5°C y se trató gota a gota con 1M ICl_1 en DCM (3,5 ml, 3,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 2 horas antes de la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso 1 M (12 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para producir un residuo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , gradiente 0-1% MeOH en DCM) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (448 mg, 55%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H J = 9.8, 1.9 Hz), 7.44 (dt, 1H J = 8.4, 1.3 Hz), 7.00 (t, 1H J = 8.5 Hz), 4.48 (q, 2H J = 7.0 Hz), 2.53 (s, 3H), 1.46 (t, 3H J = 7.0 Hz). LCMS (método B): RT = 3,39 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 441.

[0388] Éster etílico del ácido 2-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxicarbamoil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico

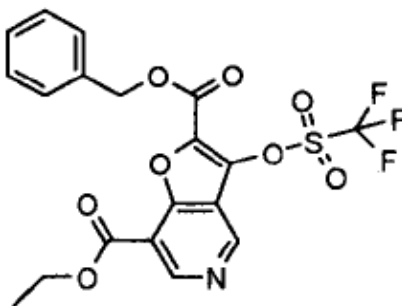


[0389] Etapla 1: Éster 7-etílico y 2-bencílico del ácido 3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2,7-dicarboxílico



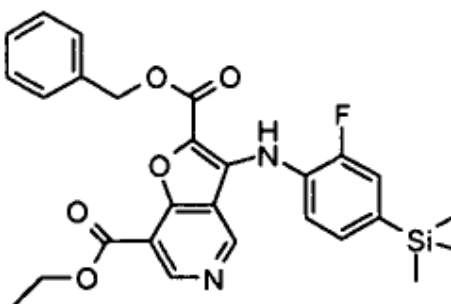
[0390] A una solución de éster dietílico del ácido 4-cloro-piridin-3,5-dicarboxílico (250 mg, 0,971 mmol) y glicolato de bencilo (145 μ l, 1,019 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C, se añadió hidruro de sodio (97 mg, 2,43 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, a continuación se detuvo mediante la adición de ácido acético (1 ml). La mezcla se concentró a continuación al vacío y el residuo resultante se trituró en agua y se filtró. El sólido resultante se recrystalizó a partir de metanol/agua para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (120 mg, 36%). LCMS (método B): RT = 3,29 min, M+H⁺ = 342.

[0391] Etapla 2: Éster 2-bencílico y 7-etílico del ácido 3-trifluorometanosulfonilpxi-furo[3,2-c]piridin-2,7-dicarboxílico



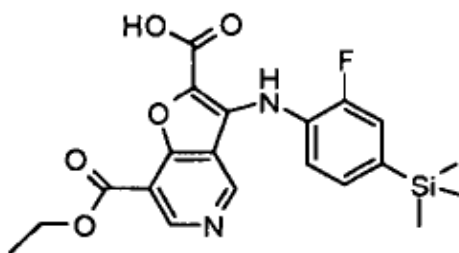
[0392] A una solución de éster 7-etílico y 2-bencílico del ácido 3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2,7-dicarboxílico (120 mg, 0,352 mmol) y piridina (85 μ l, 1,056 mmol) en diclorometano (1,5 ml) a 0°C, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (63 μ l, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, a continuación se dividió entre diclorometano (30 ml) y HCl 0,1 M (10 ml). La fase orgánica se aisló y se lavó una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml). La fase orgánica aislada se secó sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (88 mg, 53%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 9.27 (1H, s), 9.17 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.38 (3H, m), 5.48 (2H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0393] Etapla 3: Éster 7-etílico y 2-bencílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2,7-dicarboxílico



[0394] A una solución de éster 7-etílico y 2-bencílico del ácido 3-trifluorometanosulfoniloxi-furo[3,2-c]piridin-2,7-dicarboxílico (88 mg, 0,186 mmol) y 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (41 mg, 0,223 mmol) en tolueno (1,5 ml) se añadió fosfato de potasio (55 mg, 0,26 mmol) antes de degasificar la mezcla. Se añadieron Pd₂dba₃ (8,5 mg, 0,0093 mmol) y Xantphos (11 mg, 0,0186 mmol) a esta mezcla y al recipiente se pasó una corriente de argón. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1,5 horas, se enfrió y se filtró a través de celite ® lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano : t-butil metil éter gradiente 1:0 a 3:1) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (48 mg, 51%). LCMS (método B): RT = 4,89 min, M+H⁺ = 507.

[0395] Etapa 4: Éster 7-etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2,7-dicarboxílico

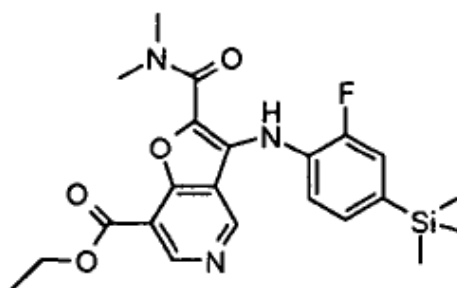


[0396] A una solución de éster 7-etílico y 2-bencílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2,7dicarboxílico (48 mg, 0,0949 mmol) en acetato de etilo (2 ml) bajo nitrógeno, se añadió paladio sobre carbono (12 mg, paladio al 10% sobre carbón activado). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite®, lavando con acetato de etilo, y el filtrado se concentró al vacío para producir el producto del título como un aceite incoloro (34 mg, 86%). LCMS (método B): RT = 4,31 min, M+H+ = 417, [M-H]- = 415.

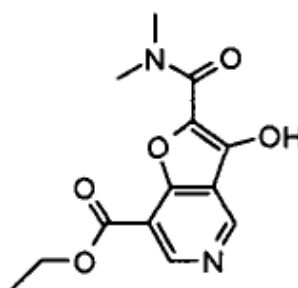
[0397] Etapa 5: Éster etílico del ácido 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxicarbamoil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico

[0398] A una solución de éster etílico del ácido 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxicarbamoil)-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (37 mg, 0,068 mmol) en diclorometano (2 ml) a -5°C se añadió monoclóruo de yodo (136 µl, 0,136 mmol, solución 1M en diclorometano) y la solución se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 ml) y la mezcla se vertió en tiosulfato de sodio saturado (15 ml). La fase acuosa se aisló y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml), antes las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano : acetato de etilo gradiente 1:0 a 0:1, a continuación metanol al 15% en diclorometano) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo ceroso (29 mg, 71 %). LCMS (método B): RT = 3,92 min, M+H+ = 600.

[0399] Éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico



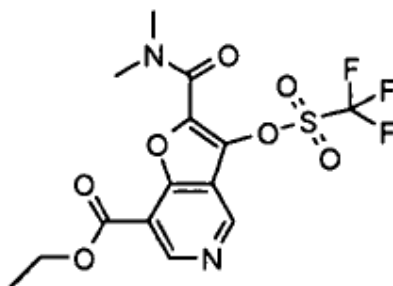
[0400] Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico



[0401] A una solución de éster dietílico del ácido 4-cloro-piridin-3,5-dicarboxílico (430 mg, 1,67 mmol) y 2-hidroxi-

N,N-dimetil-acetamida (189 mg, 1,84 mmol) en DMF (7 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (200 mg, 5,01 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de ácido acético (1 ml). La mezcla se concentró a continuación al vacío y el residuo resultante se trituró en agua y se filtró para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (200 mg, 43%). LCMS (método B): RT = 2.73 min, M+H+ = 279.

[0402] Etapa 2: Éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-trifluorometanosulfonilo-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico

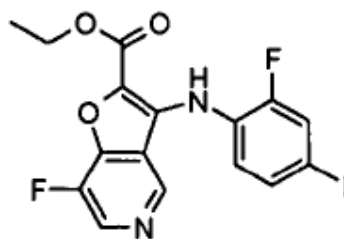


A una solución de éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (440 mg, 1,58 mmol) y piridina (0,38 ml, 4,74 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0°C se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,29 ml, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 120 minutos, a continuación se separó entre diclorometano (50 ml) y HCl 0,1 M (20 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (144 mg, 22%). LCMS (método B): RT = 3,39 min, M+H+ = 411.

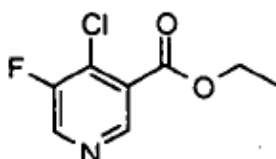
[0403] Etapa 3: Éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico

[0404] A una solución de éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-trifluorometanosulfoniloxifuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico (144 mg, 0,351 mmol) y 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (90 mg, 0,492 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió fosfato de potasio (149 mg, 0,70 mmol) antes de desgasificar la mezcla. Se añadieron Pd₂dba₃ (16,1 mg, 0,0176 mmol) y Xantphos (20 mg, 0,035 mmol) a la mezcla de reacción y al recipiente se le pasó una corriente de argón. La mezcla de reacción se calentó a continuación hasta reflujo durante 3 horas, se enfrió y filtró a través Hyflo, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano:t-butil metil éter gradiente 3:1 a 1:1) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (84 mg, 54%). LCMS (método B): RT = 4,58 min, M+H+ = 444.

[0405] Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



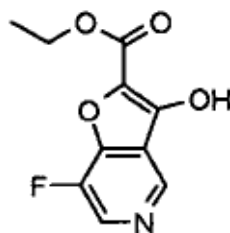
[0406] Etapa 1: Éster etílico del ácido 4-cloro-5-fluoro-nicotínico



[0407] A suspension of ácido 4-cloro-5-fluoro-nicotínico (0,36 g, 2,06 mmol) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a

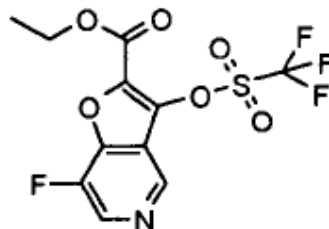
80°C durante 2 horas hasta que se disolvió la mayoría del sólido. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo formó un azeótropo con tolueno (2 x 20 ml). El residuo resultante se disolvió en etanol (5 ml) y diisopropiletilamina (1,76 ml, 10,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,1M, a continuación con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano:acetato de etilo gradiente 1:0 a 92:8) produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (415 mg, 99%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 1.43 (3H, t, J= 7.1 Hz), 4.46 (2H, q, J= 7.1 Hz), 8.60 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.86 (1H, s).

[0408] Etapla 2: Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



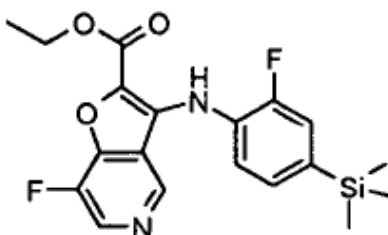
[0409] A una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-5-fluoro-nicotínico (400 mg, 1,975 mmol) y glicolato de etilo (196 µl, 2,074 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C, se añadió hidruro de sodio (158 mg, 3,95 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, a continuación se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de ácido acético (1,5 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró en agua para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (460 mg, cuantitativo). LCMS (método B): RT = 2,59 min, M+H+ = 226.

[0410] Etapla 3: Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-trifluorometanosulfonilo-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0411] A una solución de éster etílico del ácido 7-fluoro-3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (460 mg, 1,97 mmol) y piridina (0,48 ml, 5,91 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (612 mg, 2,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, a continuación se separó entre diclorometano (50 ml) y HCl 0,1 M (20 ml). La fase orgánica se aisló y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano) produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (470 mg, 67%). LCMS (método B): RT = 3,76 min, M+H+ = 358.

[0412] Etapla 4: Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

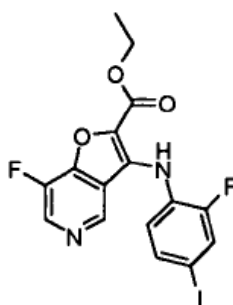


[0413] A una solución de éster etílico del ácido 7-fluoro-3-trifluorometanosulfonilo-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (470 mg, 1,32 mmol) y 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (337 mg, 1,84 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió fosfato de potasio (558 mg, 2,63 mmol) y la mezcla se desgasificó. Se añadieron Pd_2dba_3 (60,5 mg, 0,066 mmol) y Xantphos (76,5 mg, 0,132 mmol) a la mezcla de reacción y al recipiente se le pasó una corriente de argón. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 4 horas, se enfrió y se filtró a través de Hyflo, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico saturado, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano : acetato de etilo gradiente 1:0 a 9:1) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (490 mg, 95%). LCMS (método B): RT = 4,70 min, M+H⁺ = 391.

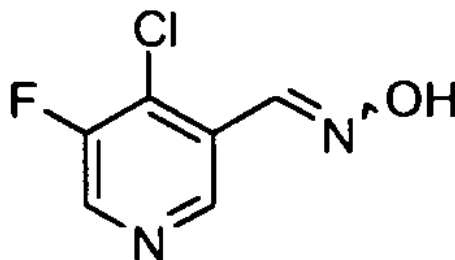
[0414] Etapas 5: Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0415] A una solución de éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (490 mg, 1,256 mmol) en diclorometano (8 ml) a -10°C se añadió monocloruro de yodo (2,51 ml, 2,51 mmol, solución 1M en diclorometano) y la solución se agitó entre -10°C y 0°C durante 2 h. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 ml) y la mezcla se vertió en una solución saturada de tiosulfato de sodio (15 ml). La fase acuosa se aisló, a continuación se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) antes de lavar las fases orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano : acetato de etilo gradiente 1:0 a 3:1, a continuación diclorometano) produjo un material crudo. El material crudo se trituró en ciclohexano para producir el compuesto del título como un sólido amarillo ceroso (250 mg, 45%). LCMS (método B): RT = 4,13 min, M+H⁺ = 445.

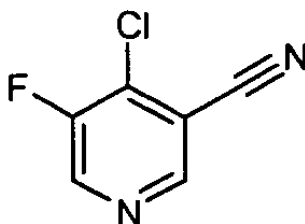
[0416] Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-carboxílico



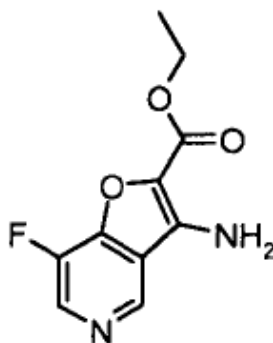
[0417] Etapas 1: Oxima de 4-cloro-5-fluoro-piridina-3-carbaldehído



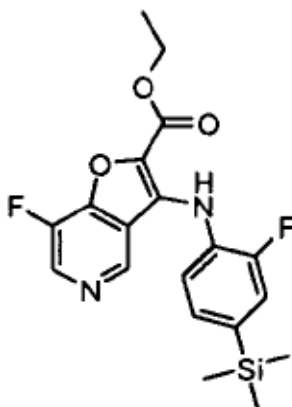
[0418] A una solución enfriada (-78°C) de 3-fluoro-4-cloro-piridina (11,0 g, 84 mmol) en THF bajo nitrógeno se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (solución 1,8 M, 47 mL, 84 mmol) y la solución resultante se agitó de -70 hasta -80°C durante 18 horas. Se añadió DMF (7,68 g, 1,25 eq.) gota a gota y se agitó de forma continuada a -78°C durante 30 minutos antes de añadir la mezcla de reacción a hielo/HCl 2M. La solución se extrajo con dietil éter y la fase orgánica se retroextrajo con HCl 2M, las dos fases acuosas se mantuvieron por separado. Los extractos acuosos se trataron cada uno con clorhidrato de hidroxilamina (8,76 g, 126 mmol) y se ajustó hasta pH 5 con carbonato de potasio. Después de agitar durante 1 hora, las mezclas se extrajeron con acetato de etilo (x 2), los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título como un sólido color oscuro (11,07 g, 76%). LCMS (método B): RT = 2,49 min, M+H⁺ 175.

[0419] Etapla 2: 4-Cloro-5-fluoronicotinnitrilo

[0420] A una suspensión de oxima de 4-cloro-5-fluoro-piridina-3-carbaldehído (6,8 g, 39,0 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió carbonil diimidazol (9,5 g, 58,5 mmol). A continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, antes de lavarse con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, a continuación el residuo resultante se trituró en dietil éter/ciclohexano para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (4,05 g, 79%). ^1H RMN (CDCl_3) 8,71 (1H, d, $J = 0,4$ Hz), 8,70 (1H, s).

[0421] Etapla 3: Éster etílico del ácido 3-amino-7-fluoro-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0422] Se disolvió 4-cloro-5-fluoronicotinnitrilo (4,0 g, 25,6 mmol) en DMF (50 ml) y se trató con carbonato de potasio (17,8 g, 128 mmol) seguido de glicolato de etilo (3,64 ml, 38,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 50 minutos, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con agua (x 2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró en dietil éter para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,58 g, 63%). LCMS (método B): RT = 2,65 min, $\text{M}+\text{H}^+$ 225.

[0423] Etapla 4: Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

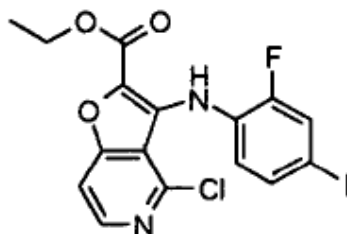
[0424] Se calentó a reflujo durante 1 hora una solución desgaseada de éster etílico del ácido 3-amino-7-fluoro-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (2,5 g, 11,1 mmol), éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (4,2 g, 13,3 mmol), Pd_2dba_3 (508 mg, 0,56 mmol), Xantphos (642 mg, 1,12 mmol) y CS_2CO_3 (7,2 g,

22,2 mmol) en tolueno (25 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se sometió a cromatografía flash (Si-SPE, gradiente 0-30% acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar un residuo rojo/naranja. El residuo se trituró en metanol para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (2,5 g, 58%). LCMS (método B): RT = 4,71 min, M+H+ 391.

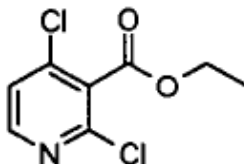
[0425] Etapa 5: Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-carboxílico

[0426] A una solución de éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)furo[3,2c]-piridin-carboxílico (2,5 g, 6,4 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0°C se añadió monocloruro de yodo (2,08 g, 12,8 mmol, solución en diclorometano) y la solución se agitó y se dejó calentar durante 45 minutos. El sólido precipitado se separó por filtración, el residuo se retuvo, y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo. Los residuos de la filtración y la concentración se combinaron y trituraron en dietil éter para producir un sólido canela pálido pale (2,58 g, 91%). LCMS (método B): RT = 4,14 min, M+H+ = 445.

[0427] Éster etílico del ácido 4-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

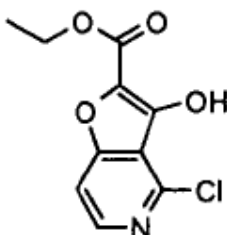


[0428] Etapa 1: Éster etílico el ácido 2,4-dicloro-nicotínico



[0429] A una solución de diisopropilamina (2,4 ml, 16,9 mmol) en THF (40 ml) a -78°C bajo atmósfera inerte, se añadió n-butilitio (10,6 ml, 16,9 mmol, 1,6M en hexanos) y la solución se agitó durante 15 min a -78°C. Se añadió gota a gota 2,4-dicloropiridina (1,8 mL, 16,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas antes de la adición de cianoformiato de etilo (4,0 ml, 40,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a -78°C durante 1 hora y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se separó a continuación entre agua y acetato de etilo y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano : dietil éter gradiente 1:0 a 4:1) produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (1,6 g, 43%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8.34 (1H, d, J= 5.4 Hz), 7.3 (1H, d, J= 5.4 Hz), 4.49 (2H, q, J= 7.1 Hz), 1.43 (3H, t, J= 7.1 Hz).

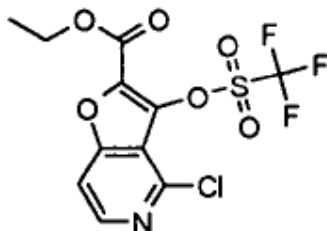
[0430] Etapa 2: Éster etílico del ácido 4-cloro-3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0431] A una solución de éster etílico del ácido 2,4-dicloro-nicotínico (1,6 g, 7,3 mmol) y glicolato de etilo (0,72 mL,

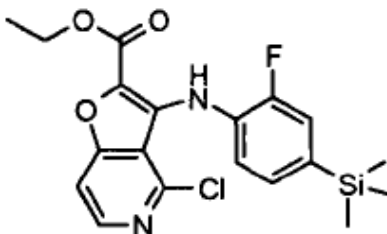
7,6 mmol) en DMF a 0°C bajo una atmósfera inerte se añadió por partes hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 584 mg, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas, se detuvo mediante la adición con precaución de ácido acético (aproximadamente 5 mL), se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1,75 g, 100%). LCMS (método B): RT = 2,99 min, M+H+ = 242.

[0432] Etapas 3: Éster etílico del ácido 4-cloro-3-trifluorometanosulfonilo-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0433] Se agitó a 90°C durante 48 horas una mezcla de éster etílico del ácido 4-cloro-3-hidroxi-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (1,8 g, 7,5 mmol), N-feniltrifluorometansulfonimida (5,0 g, 14,0 mmol) y diisopropil etil amina (5,5 mL, 32,3 mmol) en dimetoxietano (30 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano : acetato de etilo, gradiente 1: 0 a 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,06 g, 38%). LCMS (método B): RT = 3,94 min, M+H+ = 374.

[0434] Etapas 4: Éster etílico del ácido 4-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

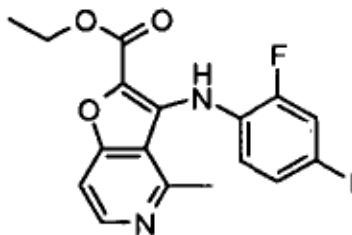


[0435] Se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 16 horas una solución desgaseada del éster etílico del ácido 4-cloro-3-trifluorometanosulfonilo-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (810 mg, 2,17 mmol), 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (306 mg, 1,67 mmol), Pd₂dba₃ (31 mg, 0,03 mmol), Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (817 mg, 2,50 mmol) en tolueno (17 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano: dietil éter, gradiente 1: 0 a 0:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (558 mg, 82%). LCMS (método B): RT = 4,64 min, M+H+ = 407.

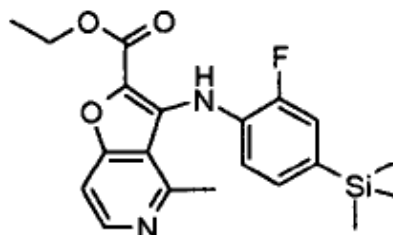
[0436] Etapas 5: Éster etílico del ácido 4-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0437] A una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (265 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (6,5 mL) a 0°C se añadió monoclورو de yodo (1,3 mL, 1,3 mmol, solución 1M en diclorometano) y la solución se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL) y la mezcla se vertió en una solución saturada de tiosulfato de sodio (25 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (239 mg, 80%). LCMS (método B): RT = 4,22 min, M+H+ = 461.

[0438] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-4-met-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0439] Etapla 1: Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-4-metilfuro[3,2]piridin-2-carboxílico

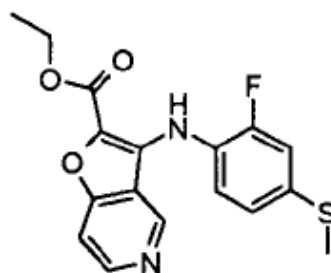


[0440] A una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (406 mg, 1,0 mmol) en dioxano (5 mL) se añadieron trimetilboroxina (0,14 mL, 1,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (115 mg, 0,1 mmol) y carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmol) antes de desgasificar la mezcla y calentarla a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó con acetato de etilo. Los filtrados se combinaron y se concentraron al vacío para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano : dietil éter 1:0 a 0:1). El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido (221 mg, 57%). LCMS (método B): RT = 3,53 min, M+H+= 387.

[0441] Etapla 2: Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-4-metil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0442] A una solución de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-4-metilfuro[3,2]piridin-2-carboxílico (215 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C se añadió monoclورو de yodo (1,1 ml, 1,1 mmol, solución 1M en diclorometano) y la solución se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 ml) y la mezcla se vertió en una solución saturada de tiosulfato de sodio (25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml), Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano : diclorometano gradiente 1:0 a 0: 1) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo (241 mg, 98%). LCMS (método B): RT = 2,99 min, M+H+ = 441.

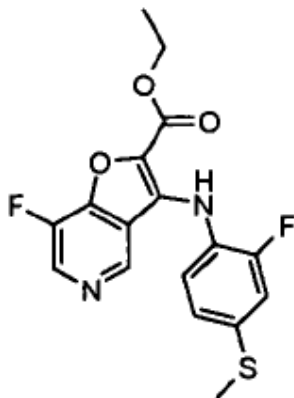
[0443] Éster etílico del ácido 3-2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0444] Se disolvieron en tolueno (25 ml) éster etílico del ácido 3-trifluorometanosulfonilo-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (1,26 g, 3,71 mmol) y 2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamina (816 mg, 5,20 mmol) y se añadió Pd₂(dba)₃ (170 mg, 0,19 mmol), seguido de Xantphos (214 mg, 0,37 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,57 g, 7,42 mmol). La mezcla se desgasificó a fondo y se purgó con argón, a continuación se agitó bajo argón a 120°C durante 16 horas.

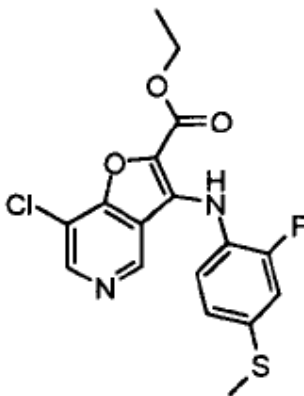
Después de enfriamiento, la mezcla se filtró a través de celite ®, a continuación se concentró. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, éter:pentano gradiente 1:4 a 1:0) produjo el compuesto del título como un sólido oscuro (770 mg, 60%). LCMS (método B): RT = 3,29, M+H+ 347.

5 **[0445]** Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]idín-2-carboxílico



30 **[0446]** Se calentó a reflujo durante 18 horas una solución desgaseada de éster etílico del ácido 3-amino-7-fluoro-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (0,2 g, 0,89 mmol), 1-bromo-2-fluoro-4-metilsulfanil-benceno (0,34 g, 1,5 mmol), Pd₂dba₃ (0,041 g, 0,045 mmol), Xantphos (0,052 g, 0,089 mmol) y K₃PO₄ (0,38 g, 1,8 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Hyflo lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se sometió a cromatografía flash (Si-SPE, gradiente 0-10% acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,18 g, 55%). LCMS (método B): RT = 3,95 min, M+H+ 365.

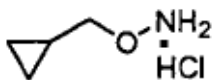
35 **[0447]** Éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



55 **[0448]** Se calentó a reflujo durante 18 horas una solución desgaseada de éster etílico del ácido 3-amino-7-cloro-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (0,1 g, 0,42 mmol), 1-bromo-2-fluoro-4-metilsulfanil-benceno (0,16 g, 0,71 mmol), Pd₂dba₃ (0,019 g, 0,021 mmol), Xantphos (0,024 g, 0,042 mmol) y K₃PO₄ (0,18 g, 0,83 mmol) en tolueno (2,5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Hyflo lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se sometió a cromatografía flash (Si-SPE, gradiente 0-10% acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,087 g, 54%). LCMS (método B): RT = 4,14 min, M+H+ 379.

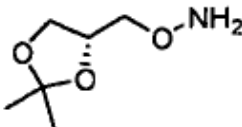
[0449] SÍNTESIS DE AMINAS E HIDROXILAMINAS REPRESENTATIVAS

65 **[0450]** Clorhidrato de Ciclopropilmetilhidroxilamina



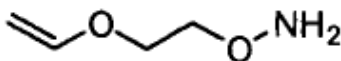
[0451] Preparado según Marquez et al (2005) Synth. Comm. 35(17):2265-2269

[0452] O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina



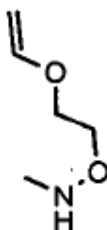
[0453] Preparado según Bailey et al (1991) J. Med. Chem. 34(1):57-65

[0454] O-(2-Viniloxi-etil)-hidroxilamina



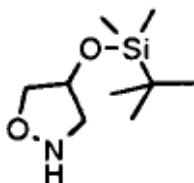
[0455] Preparado según WO 0206213

[0456] N-Metil-O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina



[0457] Se añadió formaldehído (37% p/p en agua, 80 μ L, 1,0 mmol) a una solución enfriada (0°C) de O-(2-viniloxietil)-hidroxilamina (105 mg, 1,0 mmol) en etanol (1 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de para-toluen sulfonato de piridinio (250 mg, 1,0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (70 mg, 1,1 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL), se secó (MgSO₄), se filtró, a continuación se evaporó para proporcionar el producto deseado como un aceite (84 mg, 71%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 6.44-6.55 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.82-3.96 (m, 4H), 2.59 (s, 3H).

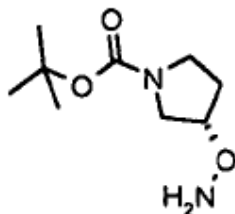
[0458] 4-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-isoxazolidina



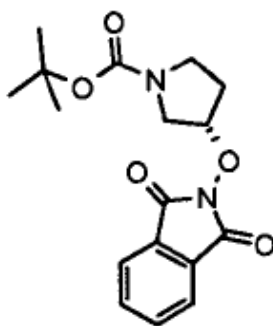
[0459] Se añadió tert-butil-dimetil-clorosilano (0,5 g, 3,21 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de isoxazolidin-4-ol (0,40 g, 3,18 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se separó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 20 mL), a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico

(20 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (0,62 g, 96%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 5.52 (s, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 1H), 3.80-4.05 (m, 1H), 2.80-3.05 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

5 **[0460]** Éster tert-butílico del ácido (S)-3-aminoxio-pirrolidin-1-carboxílico



10 **[0461]** Etapla 1: Éster tert-butílico del ácido (S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

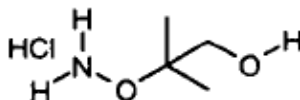


20 **[0462]** Se disolvió éster tert-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (1,37 g, 7,31 mmol) en THF (20 mL), se añadieron 2-hidroxi-isoindol-1,3-diona (1,19 g, 7,31 mmol) y trifenil fosfina (1,92 g, 7,31 mmol), seguido de la
 25 adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (1,33 mL, 8,04 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (Si-SPE, DCM: EtOAc, gradiente 100:0 a 80:20) para
 30 proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1.43 g, 59%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 7.86 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 4.94-5.02 (m, 1H), 3.66-3.84 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

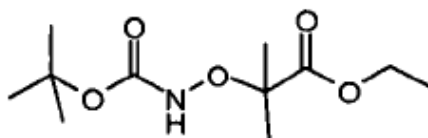
35 **[0463]** Etapla 2: Éster tert-butílico del ácido (S)-3-Aminooxi-pirrolidin-1-carboxílico

40 **[0464]** Se añadió gota a gota metil hidrazina (0,23 mL, 4,40 mmol) durante 5 minutos a una solución de éster tert-butílico del ácido (S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (1,43 g, 4,3 mmol) en DCM (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se evaporó. El residuo se suspendió en dietil éter (10 mL) y el sólido se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un
 45 aceite incoloro (0.86 g, 99%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 4.24-4.26 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.30-3.42 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

50 **[0465]** Clorhidrato de 2-Aminooxi-2-metil-propan-1-ol

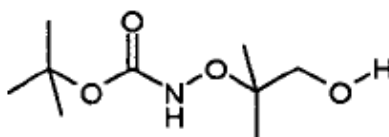


55 **[0466]** Etapla 1: Éster metílico del ácido 2-(N-Boc-aminoxio)isobutírico



[0467] A una solución de N-Boc-hidroxilamina (5,2 g, 39,05 mmol) en etanol (100 mL) se añadió hidróxido de potasio (2,6294 g, 46,86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió el hidróxido de potasio en solución. A ésta se añadió éster etílico del ácido 2-bromoisobutírico (6,87 mL, 46,86 mmol) y se puso a reflujo durante la noche. Se observó un precipitado blanco después de 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se filtró. El sólido blanco se descartó y el filtrado se concentró. El aceite y el residuo se separaron entre agua (75 mL) y éter (3 X 100 mL). La fase de éter combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título como un aceite claro (9,543 g, 99%). LCMS (método C): RT = 2,55 min, M+H+ = 247,9. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 4.20 (q, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.498 (s, 9H), 1.30 (t, 3H).

[0468] Etapa 2: 2-(N-Boc-aminooxi)-2-metilpropan-1-ol

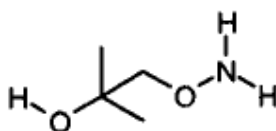


[0469] A una solución de éster etílico del ácido 2-(N-boc-aminooxi)isobutírico (2,35 g, 9,5 mmol) en éter etílico anhidro (100 mL) a 0°C bajo nitrógeno se añadió tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (17,106 mL, 17 mmol) y se agitó a 0°C bajo nitrógeno durante 5 horas. A esta se añadió un par péletes de CO₂ (hielo seco), seguido de agua (25 mL) a 0°C. A continuación, se agitó durante la noche y se dejó calentar hasta temperatura ambiente en el proceso. La capa de éter se separó por decantación y se mantuvo separada. El sólido blanco se trituroó con éter y el éter se combinó con la capa de éter obtenida anteriormente. A continuación, se descartó el sólido blanco. Las capas de éter combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,94 g, 99,5%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 3.40 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

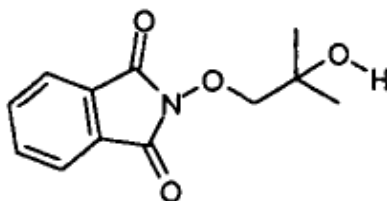
[0470] Etapa 3: Clorhidrato de 2-aminooxi-2-metil-propan-1-ol

[0471] A una solución de 2-(N-Boc-aminooxi)-2-metilpropan-1-ol (1,94 g, 9,45 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (47,26 mL, 200 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituroó con éter (3 X 30 mL) para producir el compuesto del título como un aceite/sólido blanco (sal HCl). El aceite/sólido blanco se secó bajo vacío y se utilizó como para la etapa de acoplamiento. (1,10 g, 82,2 %). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) 3.58 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

[0472] 1-Aminooxi-2-metilpropan-2-ol



[0473] Etapa1: 2-(2-Hidroxi-2-metil-propoxi)-isoindol-1,3-diona



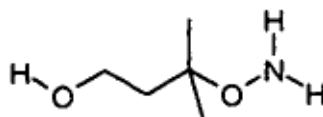
[0474] A una solución de N-Hidroxifthalimida (18,3 g, 112 mmol) y 1,2-Epoxi-3-metil propano (9,50 mL, 107 mmol) en DMF anhidro bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió trietilamina (16,1 mL, 115 mmol). La reacción se volvió de amarillo a rojo oscuro. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a continuación hasta 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se separó entre agua (100 mL) y éter (3 X 75 mL). Las capas de éter combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir un aceite

amarillo (26,8 g). A continuación, se trató con diclorometano (35 mL), que dio lugar a que la N-hidroxifthalimida irrumpiera como un precipitado blanco. SE separó por filtración y se descartó. El filtrado se purificó mediante cromatografía de columna flash (120 g, sílice, ISCO, 45 mL/min, metanol al 0-10% en diclorometano en 50 minutos) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (13,4 g, 53,3 %). LCMS (método C): RT = 1,70 min, M+H+ = 236.1 ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 7.84 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.39 (s, 6H).

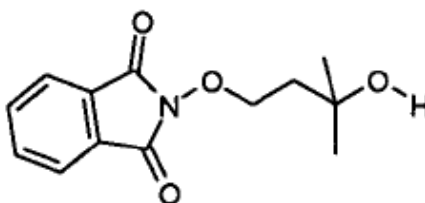
[0475] Etapa 2: 1-Aminooxi-2-metilpropan-2-ol

[0476] A una solución de 2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-isoindol-1,3-diona (3,70 g, 15,7 mmol) en diclorometano anhidro (25 mL) bajo nitrógeno a 0°C se añadió metil hidrazina (0,879 mL, 16,50 mmol) y se agitó durante 2 horas a 0°C. La adición de metil hidrazina dio lugar a un color amarillo pálido seguido de un precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró después de 2 horas a 0°C y el sólido se descartó. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1,65 g, 100%). LCMS (método C): RT = 0,34 min, M+H+ = 106,1.1 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) 3.60 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

[0477] 3-aminooxi-3-metilbutan-1-ol



[0478] Etapa 1: 2-(3-Hidroxi-3-metil-butoxi)-isoindol-1,3-diona

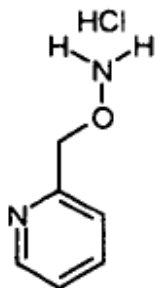


A una solución de N-hidroxifthalimida (3,13 g, 19,2 mmol) y 3-hidroxi-3-metil butano (2,00 g, 19,2 mmol) en diclorometano anhidro bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió eterato de trifluoruro de boro (2,43 mL, 19,2 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se volvió negra después de 18h con un precipitado blanco (N-hidroxifthalimida). A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 mL) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se filtró y se descartó el sólido blanco. El filtrado se concentró y el residuo Negro obtenido se redisolvió en 25 mL de diclorometano y se filtró. Se descartó el sólido blanco y el filtrado se concentró para producir un residuo negro. Se disolvió en diclorometano (5 mL) y se purificó mediante cromatografía de columna flash (sílice, 80 g, ISCO, 30 ml/min, acetato de etilo al 0-100% en hexano en 45 minutos) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (228 mg, 4,75%). LCMS (método C): RT = 1,77 min, M+H+ = 250.2. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 7.83 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.00 (t, 2H), 1.45 (s, 6H).

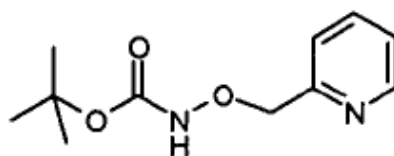
[0479] Etapa 2: 3-aminooxi-3-metilbutan-1-ol

[0480] A una solución de 2-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-isoindol-1,3-diona (228 mg, 0,91 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) bajo nitrógeno a 0°C se añadió metil hidrazina (0,05 mL, 0,96 mmol) y se agitó durante 1 hora y se dejó calentar hasta temperatura ambiente en el proceso. La adición de metil hidrazina dio lugar a un color amarillo pálido seguido de un precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró después de 2 horas a 0°C y el sólido se descartó. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (95 mg, 87%). LCMS (método C): RT = 0,34 min, M+H+ = 120. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) 3.75 (t, 2H), 1.83 (t, 2H), 1.24 (s, 6H).

[0481] Clorhidrato de O-Piridin-2-ilmetil-hidroxilamina



[0482] Etapa 1: N-Boc-aminooximetil(piridin-2-ilo)

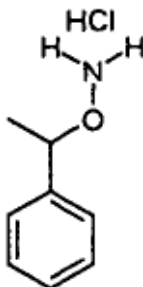


[0483] A una solución de N-Boc-hidroxilamina (5,0 g, 37,6 mmol) en etanol (100 mL) se añadió hidróxido de potasio (4,63 g, 82,61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió el hidróxido de potasio en solución. A ésta se añadió bromhidrato de 2-bromometilpiridina (11,398 g, 45,06 mmol) y se puso a reflujo durante la noche. Después de 1 hora se observó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se filtró. Se descartó el sólido blanco y se concentró el filtrado. El aceite y el residuo se separaron entre agua (75 mL) y éter (3 X 100 mL). La fase de éter combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró para producir el producto como un aceite amarillo (6,0 g). El aceite se disolvió en diclorometano (10 mL) y se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice, 120 g, ISCO, 45 mL/min, acetato de etilo al 0-100% en hexano en 40 minutos) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,78 g, 21,2%). LCMS (método C): RT = 1.13 min, M+H⁺ = 225.2. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.61 (d,m, 1H), 7.73 (t,d, 1 H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d,t, 1H), 5.01 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

[0484] Clorhidrato de o-piridin-2-ilmetil-hidroxilamina

[0485] A una solución de N-Boc-aminooximetil(piridin-2-ilo) (860 mg, 3,8 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (5,06 mL, 20 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió éter (25 mL) y se agitó durante 5 minutos. Los disolventes se separaron por decantación y el residuo se trató con éter (25 mL), seguido de agitación y a continuación se volvió a decantar. Esto se repitió una vez más y el residuo (sólido blanco) se secó bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (688 mg, 91%). LCMS (método C): RT = 0,36 min, M+H⁺ = 125.0. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) 8.70 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 5.20 (s, 2H).

[0486] Clorhidrato de O-(1-fenil-etil)-hidroxilamina

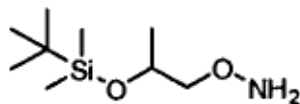


[0487] Sintetizado a partir de 1-(bromoetil)benceno siguiendo los procedimientos análogos a los utilizados para sintetizar el clorhidrato de O-piridin-2-ilmetil-hidroxilamina.

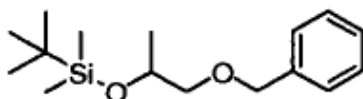
[0488] LCMS (método C): RT = 0,92 min, M+H⁺ = 138.2. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) 10.90 (s, 2H), 7.45 (m, 5H),

5.25 (q, 1H), 1.50 (d, 3H).

[0489] O-[2-(tert-Butil-dimetil-silanilo)-propil]-hidroxilamina

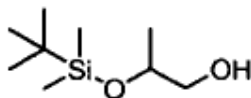


[0490] Etapla 1: (2-Benciloxi-1-metil-etoxi)-tert-butil-dimetil-silano



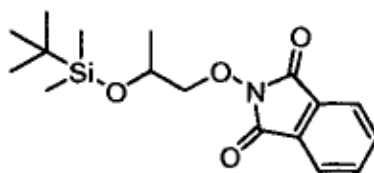
[0491] Se añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (517 mg, 3,43 mmol) a una solución de 1-bencilxi-propan-2-ol (518 mg, 3,12 mmol), imidazol (318 mg, 4,66 mmol), y 4-DMAP (95 mg, 0,78 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación se añadieron 2 g de gel de sílice y los compuestos volátiles se extrajeron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (0 - 5% EtOAc:Hex) para producir el compuesto del título (713 mg, 82% de rendimiento) como un aceite claro.

[0492] Etapla 2: 2-(tert-Butil-dimetil-silanilo)-propan-1-ol



[0493] A una solución de (2-benciloxi-1-metil-etoxi)-tert-butil-dimetil-silano (640 mg, 2,3 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió Pd al 20% sobre carbono (64 mg). La mezcla de reacción se evacuó y se pasó ua corriente de H₂, a continuación se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 3h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celite y se concentró para producir el compuesto del título (430 mg, 99% de rendimiento) como un aceite claro, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

[0494] Etapla 3: 2-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-propoxi]-isoindol-1,3-diona

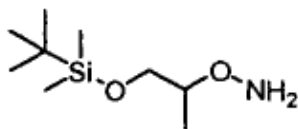


[0495] Se añadió gota a gota DEAD (0,46 mL, 2,94 mmol) a una solución de 2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-propan-1-ol (430 mg, 2,26 mmol), trifenilfosfina (593 mg, 2,26 mmol), y N-hidroxiftalimida (369 mg, 2,26 mmol) en THF (10 mL) a 0°C. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 48 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio grueso y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (0 - 40% EtOAc:Hex) para producir el compuesto del título (139 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanco.

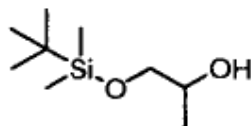
[0496] Etapla 4: O-[2-(tert-Butil-dimetil-silanilo)-propil]-hidroxilamina

[0497] Se añadió N-metilhidrazina (23 µL, 0,43 mmol) a una solución de 2-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-propoxi]-isoindol-1,3-diona (135 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL). Después de agitar durante 1h a temperatura ambiente, el precipitado blanco se separó por filtración y la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el compuesto del título (76 mg, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 5.48 (br, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

[0498] O-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-hidroxilamina

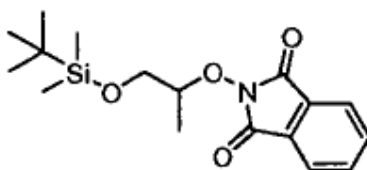


[0499] Etapla 1: 1-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-propan-2-ol



[0500] Se añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (4,1 g, 27 mmol) a una solución de propan-1,2-diol (2,0 mL, 27 mmol) y trietilamina (4,93 mL, 35,4 mmol) en CH₂Cl₂. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó una vez con cada uno de una solución acuosa de HCl 1N, agua, y una solución saturada 1:1 de NaHCO₃ y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, a continuación se filtró y se concentró. El compuesto del título crudo se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

[0501] Etapla 2: 2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etoxi]-isoindol-1,3-diona

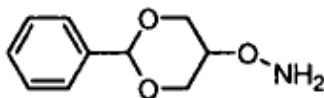


[0502] Se añadió gota a gota DEAD (1,86 mL, 11,8 mmol) a una solución de 1-(tert-butyl-dimetil-silaniloxi)-propan-2-ol (1,73 g, 9,09 mmol), trifenilfosfina (2,38 g, 9,09 mmol), y N-hidroxifthalimida (1,48 g, 9,09 mmol) en THF (45 mL) a 0°C. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 48 h más. La mezcla de reacción was filtered a través de un embudo de vidrio grueso y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (0 - 40% EtOAc:Hex) para producir el compuesto del título (1,80 g, 59% de rendimiento) como un aceite claro.

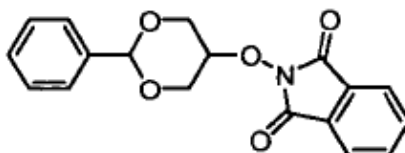
[0503] Etapla 3: O-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-hidroxilamina

[0504] Se añadió N-metilhidrazina (310 µL, 5,74 mmol) a una solución de 2-[2-(tert-butyl-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etoxi]-isoindol-1,3-dione (1,80 g, 5,36 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). Después de agitar durante 1h a temperatura ambiente, se separó el precipitado blanco por filtración y la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el compuesto del título (682 mg, 62% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 5.39 (br, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0505] O-(2-Fenil-1,3-dioxinan-5-il)-hidroxilamina



[0506] Etapla 1: 2-(2-fenil-1,3-dioxinan-5-iloxi)-isoindol-1,3-diona

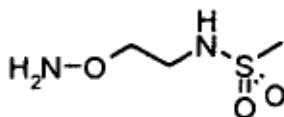


[0507] Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,85 mL, 5,41 mmol) a una solución de 2-fenil-1,3-dioxinan-5-ol (750 mg, 4,16 mmol), trifenilfosfina (1,09 g, 4,16 mmol), y N-hidroxifthalimida (0,679 g, 4,16 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C. Se agitó durante la noche a 0 °C - temperatura ambiente, a continuación se concentró al vacío. Se diluyó con CH₂Cl₂, a continuación se filtró a través de un filtro de jeringa Whatman. Se añadieron 4 g de gel de sílice y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (30 - 70% EtOAc : Hex, con un paso de 100% EtOAc) para producir el compuesto del título (495 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco.

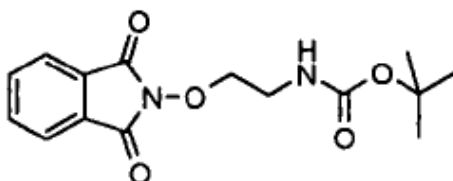
[0508] Etapla 2: O-(2-Fenil-1,3-dioxinan-5-il)-hidroxilamina

[0509] Se añadió N-metilhidrazina (87 µL, 5,74 mmol) a una solución de 2-(2-fenil-1,3-dioxinan-5-iloxi)-isoindol-1,3-diona (495 mg, 1,52 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Después de agitar durante 3h a temperatura ambiente, el precipitado blanco se separó por filtración y la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el compuesto del título (272 mg, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 5.44 (br, 2H), 5.41 (s, 1H) 4.48 - 4.42 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 2H).

[0510] N-(2-Aminooxietil)-metanosulfonamida

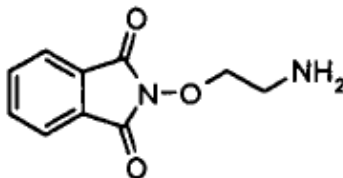


[0511] Etapla 1: Éster tert-butílico del ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etil]-carbámico



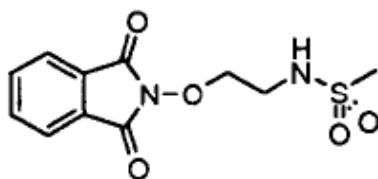
[0512] A una suspensión de N-(tert-butoxicarbonil)etanolamina (5,0 g, 31,0 mmol), N-hidroxifthalimida (5,1 g, 31,0 mmol) y trifenilfosfina (8,5 g, 32,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C se añadió gota a gota diisopropil azodicarboxilato (6,3 ml, 32,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente sobre 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, gradiente acetato de etilo: ciclohexano, 20:80 to 30:70) para producir el compuesto del título como un aceite (14,2 g). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7.87-7.85 (2H, m), 7.79-7.77 (2H, m), 4.26 (2H, t, J= 5.5 Hz), 3.47-3.43 (2H, m), 1.47 (9H, s).

[0513] Etapla 2: 2-(2-Amino-etoxi)-isoindol-1,3-diona



[0514] Se disolvió éster tert-butílico del ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etil]-carbámico (4,4 g, ~8,6 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (4N, 20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y la solución se lavó con una solución de hidróxido sódico (20 ml, 1N). La fase acuosa se aisló, a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (1,96 g). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7.85 (2H, dd, J= 5.4, 2.9 Hz), 7.72 (2H, dd, J= 5.4, 3.0 Hz), 3.99-3.97 (2H, m), 3.86-3.83 (2H, m).

[0515] Etapla 3: N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etil]-metanosulfonamida

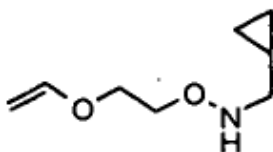


[0516] A una solución de 2-(2-amino-etoxi)-isoindol-1,3-diona (1,96 g, 8,1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 0 °C se añadió simultáneamente sulfonilcloruro de metano (0,63 ml, 8,1 mmol) y trietilamina (2,3 ml, 16,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase acuosa se aisló, a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 g, 44%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7.87 (2H, dd, J= 5.5, 3.1 Hz), 7.79 (2H, dd, J= 5.5, 3.2 Hz), 4.36 (2H, dd, J= 4.82, 4.62 Hz), 3.43-3.47 (2H, m), 3.05 (3H, s).

[0517] Etapas 4: N-(2-Aminooxietil)-metanosulfonamida

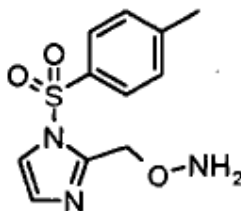
[0518] A una suspensión de N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etil]-etansulfonamida (0,55 g, 1,92 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió metilhidrazina (0,1 ml, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, en cuyo momento se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂ gradiente metanol al 1,5% en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (204 mg, 68%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 3.80 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.39 (2H, t, J= 4.8 Hz), 3.00 (3H, s).

[0519] N-Ciclopropilmetil-O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina

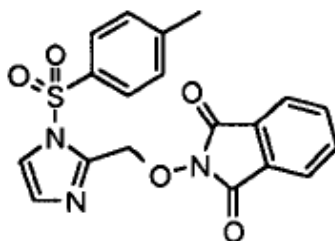


[0520] Se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno una solución de O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (210 mg, 2,0 mmol) y ciclopropan carboxaldehído (140 mg, 2,0 mmol) en etanol (2,0 ml), a continuación se añadió ácido piridinio p-toluenosulfónico (0,5 g, 2,0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,15 g, 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite incoloro que se utilizó crudo en la posterior etapa.

[0521] O[1-(Toluen-4-sulfonil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-hidroxilamina



[0522] Etapas 1: 2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-imidazol-2-ilmetoxi]-isoindol-1,3-diona

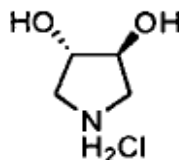


[0523] Se añadió gota a gota diisopropil azodicarboxilato a una solución enfriada (0°C) de 2-(hidroximetil)-1-(p-tolilsulfonil) imidazol (0,60 g, 2,4 mmol), trifenilfosfina (0,65 g, 2,5 mmol) y N-hidroxi-ftalimida (0,39 g, 2,4 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente sobre 40 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) provocando que el producto precipitara como un sólido blanco. El producto se recogió mediante filtración y se lavó con diclorometano (5 ml) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (580 mg, 61%). LCMS (método B): RT = 3,46 min, M+H⁺ = 398.

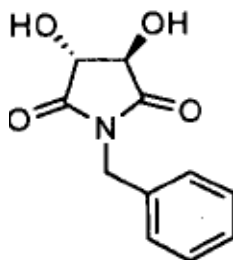
[0524] Etapas 2: O-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-hidroxilamina

[0525] Se añadió metilhidrazina (40 µl, 0,75 mmol) a una solución de 2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-imidazol-2-ilmetoxi]-isoidol-1,3-diona (300 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de aproximadamente 10 minutos, se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen. Se añadió dietil éter (5 ml) provocando que se forme un precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (230 mg, 114%). El producto se utilizó sin purificación posterior. LCMS (método B): RT = 2,46 min, M+H⁺ = 268.

[0526] Clorhidrato de (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol

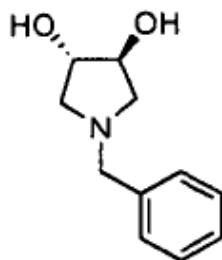


[0527] Etapas 1: (3R,4R)-1-bencil-3,4-dihidroxi-pirrolidin-2,5-diona



[0528] Se calentaron a reflujo ácido L-(+)-tartárico (1,51 g, 10,06 mmol) y bencil amina (1,08 g, 10,06 mmol) en m-xileno (50 ml), mientras se recogía agua en un recipiente Dean-Stark. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en THF/EtOH mínimo y se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (elución en gradiente, utilizando 3:1 hexano-acetato de etilo, acetato de etilo, y 9:1 acetato de etilo-etanol) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0,99 g, 44%).

[0529] Etapas 2: (3S,4S)-1-bencilpirrolidin-3,4-diol

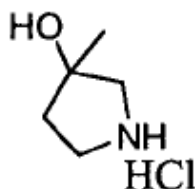


[0530] Se añadió lentamente (3R,4R)-1-bencil-3,4-dihidroxipirrolidin-2,5-diona (0,98 g, 4,4 mmol) en THF (20 ml) a una solución en agitación de LiAlH_4 (4,75 ml, 11,87 mmol de una solución 2,5 M en THF) en THF enfriada hasta -5°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se detuvo la reacción con una solución acuosa saturada de NH_4Cl hasta que la adición posterior no produjo más burbujeo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de sílice (elución en gradiente, utilizando EtOAc, y 9:1 EtOAc-EtOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido oscuro (0,52 g, 61%).

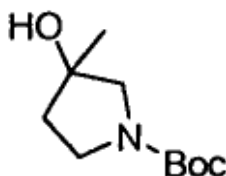
[0531] Etapas 3: Clorhidrato de (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol

[0532] El (3S,4S)-1-bencilpirrolidin-3,4-diol (0,52 g, 2,7 mmol) se disolvió en etanol (15 ml) y ácido acético (10 ml) y se hidrogenó (50 psi H_2) sobre 10% Pd-C (100 mg) en un aparato Parr durante 6 horas. Después de la filtración a través de Celite y el lavado de la torta de filtración con acetato de etilo, el filtrado combinado y los lavados se concentraron. El residuo se diluyó con HCl 4N/dioxano (2 ml), metanol (5 ml), a continuación tolueno (40 ml) y se concentró. El residuo se trituró con etil éter para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido oscuro (0,37 g, 97%). ^1H RMN (D_2O , 400MHz) 4.35 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 3.54 (dd, $J = 12.8$ Hz, 3.4 Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H).

[0533] Clorhidrato de 3-metilpirrolidin-3-ol



[0534] Etapas 1: 3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

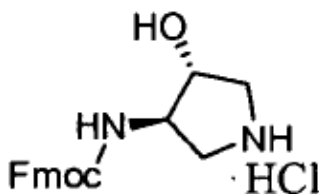


[0535] La solución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (0,070 g, 0,38 mmol) en THF anhidro (2 mL) se enfrió hasta -78°C. A continuación, se añadió gota a gota la solución de bromuro de metilmagnesio 1 M en butil éter. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 4 h y se detuvo mediante agua (2 mL). Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrao una vez más con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de sílice (elución en gradiente, utilizando 1:1 hexano-acetato de etilo y acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,054 g, 70%).

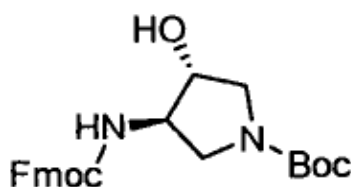
[0536] Etapas 2: Clorhidrato de 3-metilpirrolidin-3-ol

[0537] Se añadió a 3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (0,027 g, 0,13 mmol) a una solución de HCl 4N/dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con tolueno (1 ml) y se reconcentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,018 g, 100%).

5 **[0538]** Clorhidrato de (3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



[0539] Etapa 1: (3R,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-3-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo

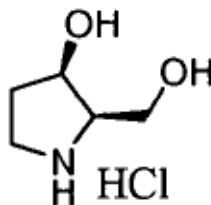


[0540] Se disolvió 3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-tert-butilo (0,05 g, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL), agua (1 mL), y tolueno (0,3 mL). A continuación, se añadió lentamente cloroformato de 9-fluorenilmetilo (0,077 g, 0,30 mmol), seguido de bicarbonato de sodio (0,083 g, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de sílice (elución en gradiente, utilizando 1:1 hexano-acetato de etilo y acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,090 g, 90%).

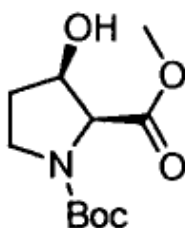
[0541] Etapa 2: Clorhidrato de (3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo

[0542] Se añadió una solución HCl 4N/dioxano (1 ml) a (3R,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-3-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con tolueno (1 ml) y se reconcentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,076 g, 100%).

[0543] Clorhidrato de (2R,3R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol

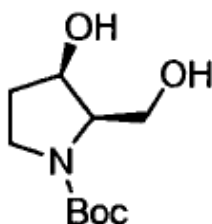


[0544] Etapa 1: Ácido (2S,3R)-1-(tert-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico



[0545] El ácido (2S,3R)-1-(tert-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1,76 g, 7,63 mmol) y NaHCO_3 (1,28 g, 15,3 mmol) se suspendieron en DMF (10 ml). Se añadió yoduro de metilo (2,37 ml, 5,41 g, 38,13 mmol) a la mezcla, que a continuación se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de sílice (elución en gradiente, utilizando 1:1 hexano-acetato de etilo y acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,66 g, 89%).

[0546] Etapas 2: 3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3R)-tert-butilo

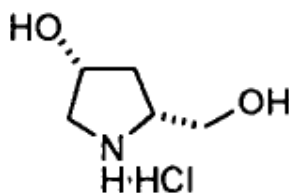


[0547] A una solución en agitación del ácido (2S,3R)-1-(tert-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (0,36 g, 1,47 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiCl (0,19 g, 4,4 mmol) seguido de NaBH_4 (0,17 g, 4,4 mmol). Después de la adición de etanol (10 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El matraz con la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo, y la solución blanca lechosa enfriada se acidificó hasta pH 2-3 con HCl al 37%. La solución se concentró, y el residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía flash (gel de sílice, utilizando acetato de etilo) proporcionó 0,30 g (95%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

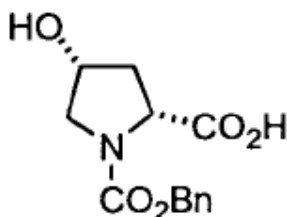
[0548] Etapas 3: Clorhidrato de (2R,3R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol

[0549] Se añadió una solución de HCl 4N/dioxano (5 ml) a 3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3R)-tert-butilo y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con tolueno (5 ml) y se reconcentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,21 g, 100%).

[0550] Clorhidrato de (3R,5R)-5-(Hidroximetil)pirrolidin-3-ol



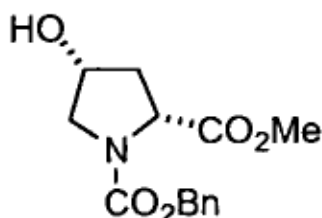
[0551] Etapas 1: Ácido (2R,4R)-1-((benciloxilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico



[0552] Se disolvieron cis-4-hidroxi-D-prolina (1,0 g, 7,63 mmol) y NaHCO_3 (1,6 g, 19,05 mmol) en H_2O (16 ml), a continuación se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (1,25 ml, 1,49 g, 8,76 mmol) en tolueno (4 ml) durante un periodo de 15 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se separaron

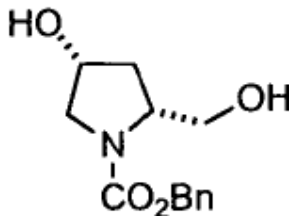
las dos fases. El cloroformiato de bencilo en exceso se eliminó de la fase acuosa mediante el lavado con éter (4x5 ml). La acidificación de la fase acuosa hasta pH 2 con HCl concentrado provocó que el producto oleoso precipitara y éste se extrajo en acetato de etilo mediante lavados repetidos (3x5 ml) de la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir el compuesto del título como aceite viscoso (2,02 g, 100%).

[0553] Etapla 2: 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R, 4R)-1-bencilo y 2-metilo



[0554] El ácido (2R,4R)-1-((bencilpxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (2,02 g, 7,63 mmol) y NaHCO_3 (1,28 g, 15,3 mmol) se suspendieron en DMF (10 ml). Se añadió yoduro de metilo (2,37 ml, 5,41 g, 38,13 mmol) a la mezcla, que a continuación se agitó y calentó a 50°C durante la noche. Después de concentrar la mezcla de reacción bajo presión reducida, el residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de sílice (elución en gradiente, utilizando 1:1 hexano-acetato de etilo y acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,9 g, 89%).

[0555] Etapla 3: 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo

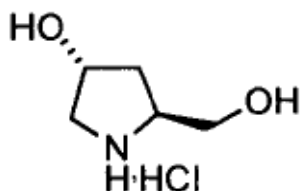


[0556] A una solución en agitación del 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R, 4R)-1-bencilo y 2-metilo (0,41 g, 1,47 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiCl (0,19 g, 4,4 mmol) seguido de NaBH_4 (0,17 g, 4,4 mmol). Después de la adición de etanol (10 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El matraz con la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo, y la solución blanca lechosa enfriada se acidificó hasta pH 2-3 con HCl al 37%. La solución se concentró, y el residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía flash (gel de sílice, utilizando acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (0,35 g, 95%) como un aceite incoloro.

[0557] Etapla 4: Clorhidrato de (3R,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol

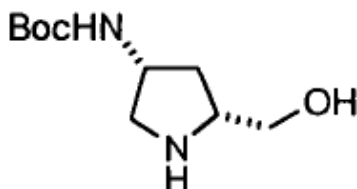
[0558] Se disolvió 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (0,35 g, 1,4 mmol) en etanol (30 ml) y se transfirió a una botella de agitación Parr. Después de añadir 10% Pd-C (0,07 g), la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante 0,5 h en el aparato de Parr. Se extrajo el catalizador mediante filtración a través de Celite. La torta de filtración se lavó con etanol y el filtrado combinado y lavados se concentraron al vacío para producir un aceite incoloro. Para facilitar la manipulación, la amina se convirtió en la sal de clorhidrato. Se añadió una solución de HCl 4N/dioxano (1 ml) al residuo, junto con metanol suficiente (~1 ml) para disolver completamente el residuo. Después de completar la mezcla, se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El sólido se diluyó con tolueno (20 ml) y se reconcentró. Finalmente, el sólido se trituró con éter, el éter se descartó, y el sólido se secó al vacío para producir 0,186 g (87%) del compuesto del título como un sólido rosa.

[0559] Clorhidrato de (3R, 5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol

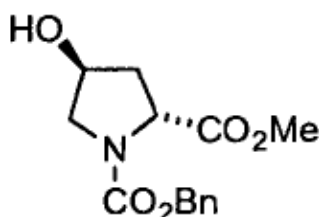


[0560] A N-Boc-trans-4-hidroxi-L-prolinol (0,422 g, 1,94 mmol) se añadió una solución de HCl 4N/dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con tolueno (10 ml) y se reconcentró. El sólido blanco resultante se trituro con etil éter, el éter se descartó y el sólido se secó bajo vacío para proporcionar 0,29 g (97%) del compuesto del título como un sólido blanco incoloro. ^1H RMN (D_2O 400 MHz) 4.65-4.67 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=12.5\text{ Hz}$, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, $J=12.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J=12.7\text{ Hz}$, 3.8 Hz, 1H), 3.32 (d, $J=12.7\text{ Hz}$, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H).

[0561] (3R,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo

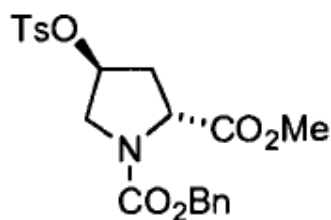


[0562] Etapla 1: 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R, 4S)-1-bencilo y 2-metilo



[0563] A una solución agitada del 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R, 4R)-1-bencilo y 2-metilo (1,45 g, 5,2 mmol), trifenilfosfina (4,59 g, 17,5 mmol), y ácido p-nitrobenzoico (2,6 g, 15,6 mmol) en benceno benceno anhidro (10 ml) a temperatura ambiente se añadió dietilazodicarboxilato gota a gota (2,57 ml, 17,5 mmol). La solución se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 6 h, después de lo cual se extrajeron al vacío los componentes volátiles y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, hexano-etil éter 1:1, y de nuevo con hexano-etil éter-cloruro de metileno 2:1:1). Este residuo se disolvió en metanol (10 ml), se añadió K_2CO_3 (0,02 g, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de extraer los componentes volátiles al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, elución en gradiente, utilizando etil éter hasta acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,33 g, 23%).

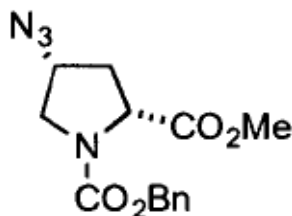
[0564] Etapla 2: 4-metilbencenosulfonato de (3S,5R)-1-((benciloxi)carbonil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-ilo



[0565] Se disolvieron el 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4S)-1-bencilo y 2-metilo (0,33 g, 1,18 mmol) y DMAP (0,43 g, 3,55 mmol) en cloroformo y la mezcla se enfrió hasta -5°C en un baño de hielo-etanol. Se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (0,45 g, 2,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Después de detener la reacción con agua (0,6 ml) y agitación vigorosa durante 10 minutos, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x). Las fases

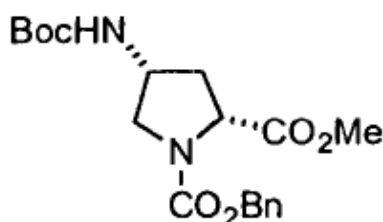
orgánicas se secaron (MgSO_4), se filtraron a través de un tapón de gel de sílice (7 ml envueltos en etil éter), se eluyeron con etil éter y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (elución en gradiente, utilizando hexano-etil éter 1:1 a etil éter) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,49 g, 95%).

[0566] Etapas 3: 4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencilo y 2-metilo



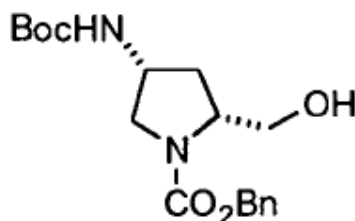
[0567] Se añadió azida sódica (0,33 g, 5,07 mmol) al -metilbencenosulfonato de (3S,5R)-1-((benciloxi)carbonil)-5-(metoxycarbonil) pirrolidin-3-ilo 4 (0,49 g, 1,13 mmol) en DMF (8 ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentrarse al vacío, el residuo se separó entre etil éter y agua. La fase acuosa se extrajo con etil éter, y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía flash (gel de sílice, utilizando etil éter) proporcionó 0,33 g (97%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

[0568] Etapas 4: (3R,5R)-1-((benciloxi)carbonil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato



[0569] Se añadió trifenilfosfina (0,33 g, 1,15 mmol) a una solución del 4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencilo y 2-metilo (0,33 g, 1,08 mmol) en THF (4 ml) y agua (2 ml). Después de agitar a 50 °C durante la noche, se añadió bicarbonato de sodio (0,23 g, 2,71 mmol), seguido de bicarbonato de di-tert-butilo (0,47 g, 2,17 mmol) y se continuó la agitación a 50°C durante otras 4 h. Se extrajeron los compuestos volátiles bajo presión reducida, y el residuo se separó entre etil éter y agua. La fase acuosa se extrajo con etil éter, y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía flash de gel de sílice (elución en gradiente, utilizando hexano-etil éter 1:1 a 3:7) proporcionó 0,258 g (64%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

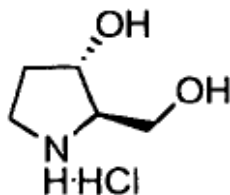
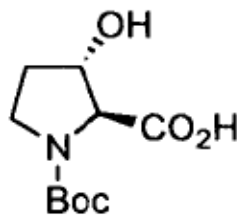
[0570] Etapas 5: (3R,5R)-1-((benciloxi)carbonil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo



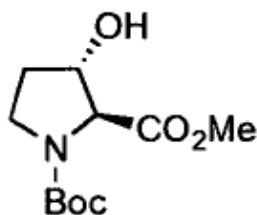
[0571] A una solución en agitación del (3R,5R)-1-((benciloxi)carbonil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo (0,16 g, 0,42 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió LiCl (0,054 g, 1,27 mmol) y NaBH_4 (0,048 g, 1,27 mmol). Después de la adición de etanol (3 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se detuvo con agua (1 ml). La solución se concentró, y el residuo se separó entre acetato de etilo (20 ml) y agua (3 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 2ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía flash (gel de sílice, utilizando etil éter) proporcionó 0,11 g (74%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

[0572] Etapa 6: (3R,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo

[0573] Se disolvió en etanol (20 ml) (3R,5R)-1-((benciloxi)carbonil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo (0,11 g, 0,31 mmol) y se transfirió a una botella de agitación Parr. Después de añadir Pd-C al 10% (0,030 g), la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante 0,5 h en el aparato de Parr. El catalizador se extrajo mediante filtración a través de celite. La torta del filtrado se lavó con etanol y el filtrado y lavados combinados se concentraron al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0,07 g, 100%).

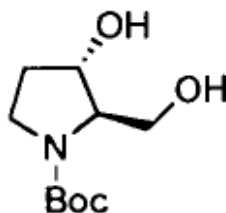
[0574] Clorhidrato de (2R,3S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol**[0575]** Ácido (2S,3S)-1-(tert-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico

[0576] Se disolvieron trans-3-hidroxi-L-prolina (2,62 g, 20,0 mmol) y bicarbonato de sodio (5,04 g, 60 mmol) en agua (20 ml). Se añadió dioxano (20 ml) seguido de di-tert-butil-dicarbonato (8,72 g, 40 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se separó entre etil éter (10 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se lavó una vez más con éter, y la fase orgánica se descartó. La acidificación gradual de la fase acuosa con HCl concentrado provocó que el producto oleoso precipitara y se extrajo en acetato de etilo mediante lavados repetidos (3X 10 ml) de la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso (4,17 g, 90%).

[0577] Etapa 2: 3-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,3S)-1-tert-butil-2-metilo

[0578] El ácido (2S,3S)-1-(tert-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (4,2 g, 18,2 mmol) y NaHCO_3 (3,1 g, 36,3 mmol) se suspendieron en DMF (20 ml). Se añadió yoduro de metilo (5,7 ml, 12,9 g, 91,0 mmol) a la mezcla, que se calentó a continuación a 50°C durante la noche. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de sílice (elución en gradiente, utilizando 1:1 hexano-etil éter a etil éter) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,7 g, 82%).

[0579] Etapa 3: 3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S)-tert-butilo

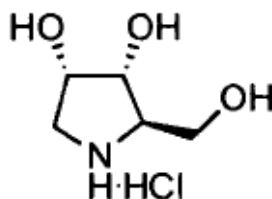


[0580] Se disolvió el 3-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,3S)-1-tert-butil-2-metilo (0,54 g, 2,20 mmol) en THF (8,0 ml). Se añadieron cloruro de litio (0,28 g, 6,60 mmol) y borohidruro de sodio (0,25 g, 6,60 mmol), a continuación etanol (16,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, a continuación se detuvo con agua (4 mL) y se concentró. El residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secaron (MgSO_4). La cromatografía flash (50 ml de gel de sílice, elución en gradiente, utilizando acetato de etilo a 9:1 acetato de etilo-etanol) produjo 0,5 grams (100%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

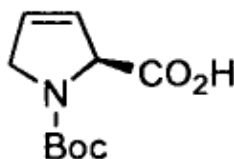
[0581] Etapla 4: Clorhidrato de (2R,3S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol

[0582] Se añadió a 3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S)-tert-butilo (0,50 g, 2,30 mmol) una solución de HCl 4 N/dioxano (6 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con tolueno (20 ml) y se reconcentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,36 g, 100%).

[0583] Clorhidrato de (2R,3R,4S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3,4-diol

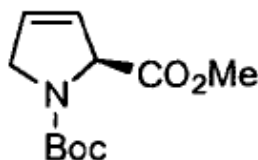


[0584] Ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico



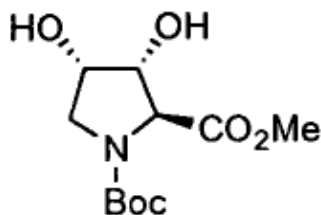
[0585] Se disolvió 3,4-deshidro-L-prolina (1,0 g, 8,8 mmol) en H_2O (9,0 ml) y bicarbonato de sodio (2,23 g, 26,5 mmol). Se añadió dioxano (9,0 ml) seguido de di-tert-butildicarbonato (3,86 g, 17,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, a continuación se concentró. El residuo se separó entre etil éter (20 ml) y agua (25 ml), y se separaron las fases. La fase acuosa se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se acidificó lentamente con HCl concentrado, agitando la mezcla vigorosamente para extraer el precipitado en la fase orgánica. Después de la acidificación hasta ~ pH 2, la posterior extracción con acetato de etilo, la fase acuosa se saturó con sal y se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir el compuesto del título (2,0 g, 100%) como un aceite viscoso incoloro.

[0586] Etapla 2: 2H-pirrol-1,2(5H)-dicarboxilato de (S)-1-tert-butil-2-metilo



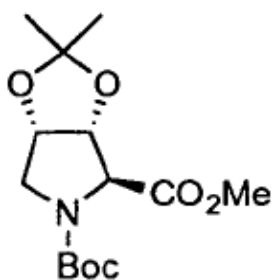
[0587] Se disolvió el ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico (0,85 g, 4,0 mmol) en etil éter (10 ml) y metanol (10 ml), a continuación se enfrió hasta -5°C en un baño de hielo/etanol. Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (4,4 ml de solución 2,0M en hexano, 8,8 mmol). Después de agitar durante la noche, los compuestos volátiles se extrajeron bajo presión reducida. El residuo se separó entre etil éter (20 ml) y agua (5 ml), y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó (MgSO₄), se filtró a través de un tapón de gel de sílice (7 ml) con etil éter, y se concentró, produciendo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,821 g, 911%).

[0588] Etapas 3: 3,4-dihidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,3R,4S)-1-tert-butilo y 2-metilo



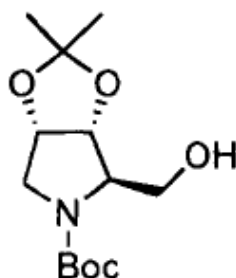
[0589] Se disolvió 2H-pirrol-1,2(5H)-dicarboxilato de (S)-1-tert-butil-2-metilo (0,83 g, 3,65 mmol) en tert-butil alcohol (15 ml), tetrahidrofurano (4 ml), y agua (1,3 ml). Se añadió tetraóxido de osmio (0,37 ml de una solución 100 mg/ml en tert-butil alcohol, 0,15 mmol), seguido de N-metilmorfolin N-óxido (0,51 g, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y a continuación se diluyó con tiosulfato de sodio saturado (5 ml), acetato de etilo (15 ml) y agua (5 ml). Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó una vez más con tiosulfato de sodio, a continuación con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y filtró a través de un tapón de gel de sílice (7 ml) con acetato de etilo (75 ml) y se concentró. El aceite se recogió en etil éter/cloruro de metileno mínimo y se purificó mediante cromatografía flash (elución en gradiente, utilizando hexano-acetato de etilo 3:7 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,83 g, 87%).

[0590] Etapas 4: Tetrahidro-2,2-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4,5-dicarboxilato de (3aR,4S,6aS)-5-tert-butilo y 4-metilo



[0591] El 3,4-dihidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,3R,4S)-1-tert-butilo y 2-metilo (0,426 g, 1,63 mmol) se disolvió en 2,2-dimetoxipropano (10 ml). Se añadió p-toluensulfonato de piridinio (0,02 g, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró que la reacción era casi completa. Se añadió más 2,2-dimetoxipropano (5 ml) y la mezcla se calentó con una pistola de calor hasta que la mezcla entró en ebullición y el volumen total se redujo en aproximadamente 1/4 (duró aproximadamente 5 minutos). La mezcla de reacción se diluyó con etil éter (10 ml) y la solución se extrajo con NaHCO₃ saturado y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando un aceite amarillo pálido. La cromatografía flash (70 ml gel de sílice, elución en gradiente, utilizando hexano-etil éter 25:15 a hexano-etil éter 1:1) produjo el compuesto del título (0,402 g, 82%) como un aceite incoloro.

[0592] Etapas 5: [1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5-carboxilato de (3aR,4R,6aS)-tert-butilo y tetrahidro-4-(hidroximetil)-2,2-dimetilo

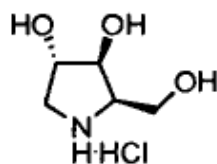


[0593] Se disolvió en THF (5,0 ml) el tetrahidro-2,2-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4,5-dicarboxilato de (3aR,4S,6aS)-5-tert-butilo y 4-metilo (0,40 g, 1,3 mmol) y se trató secuencialmente con cloruro de litio (0,17 g, 4,0 mmol), borohidruro sódico (0,15 g, 4,0 mmol) y etanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, a continuación se detuvo con agua (3 mL) y se concentró. El residuo se separó entre acetato de etilo y agua. Después de extraer la fase acuosa una vez más con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron (MgSO₄). La cromatografía flash (50 ml de gel de sílice, elución en gradiente, utilizando hexano-etil éter 6:4 a etil éter) produjo 0,36 gramos (99%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

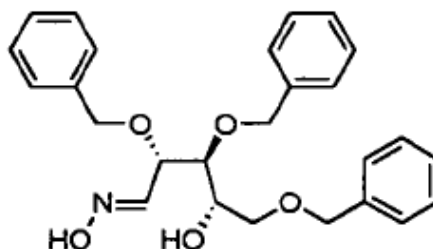
[0594] Etapla 6: Clorhidrato de (2R,3R,4S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3,4-diol

[0595] Se disolvió en 4N HCl/dioxano el tetrahidro-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5-carboxilato de (3aR,4R,6aS)-tert-butilo (0,36 g, 1,3 mmol) (5 mL) y agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, los compuestos volátiles se extrajeron bajo presión reducida para producir un aceite rosa. Este residuo se diluyó con tolueno (20 mL) y se reconcentró hasta un sólido que se trituró con etil éter. El éter se descartó y el sólido se secó al vacío. El rendimiento fue de 200 mg (90%) del compuesto del título como un sólido rosa. ¹H RMN (D₂O 400 MHz) 4.37-4.39 (m, 1H), 4.21(dd, J=8.6 Hz, 4.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=12.7 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, J=12.5Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J = 8.6 Hz, 6.0 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 13.0 Hz, 4.1 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=13.0 Hz, 2.0 Hz, 1H).

[0596] Clorhidrato de (2R,3S,4S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3,4-diol



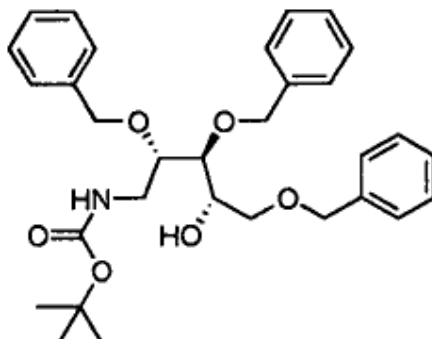
[0597] Etapla 1:



[0598] La 2,3,5-tri-O-bencil-β-L-arabinosa (0,5 g, 1,19 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) con calentamiento. Se añadió bicarbonato de sodio (249 mg, 2,96 mmol) en agua (2,5 ml), seguido de clorhidrato de hidroxilamina (247 mg, 3,55 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se añadió más clorhidrato de hidroxilamina (100 mg, 1,44 mmol) y bicarbonato de sodio (100 mg, 1,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió más bicarbonato de sodio (0.084 g, 1mmol) y la mezcla se calentó a ebullición durante 5 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El aceite resultante se trituró con THF (20 ml) hasta que los sólidos eran un polvo fino. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano:acetato de etilo 3:1)

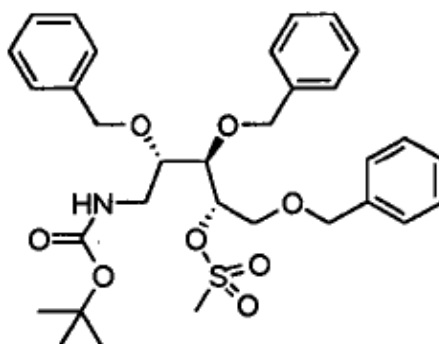
para producir 0,45 gramos (87%) del producto como un aceite incoloro.

[0599] Etapla 2:



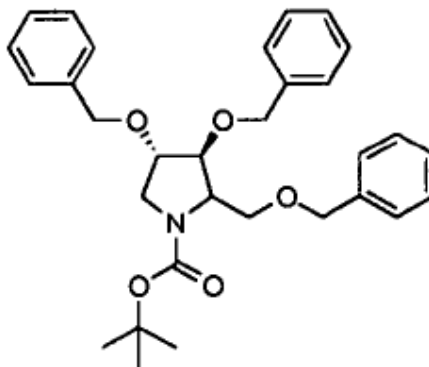
[0600] Se añadió gota a gota una solución de la oxima de 2,3,5-tri-O-bencil-β-L-arabinosa (0,45 g, 1,0 mmol) en etil éter anhidro (5 ml) a una solución de LiAlH_4 (0,75 mL de 2,5 M en THF, 1,85 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente después de la adición. Se añadió lentamente acetato de etilo (1,7 ml) para descomponer el exceso de LiAlH_4 , seguido de 0,75 mL de una solución de NaOH 4N. La suspensión turbia resultante se filtró a través de un lecho de Celite, y la torta de Celite se lavó con intensidad con éter y acetato de etilo. El filtrado y los lavados se concentraron para proporcionar un aceite viscoso. El aceite was se recogió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar la amina cruda como un aceite amarillo pálido (0,44 g, 100%). Esta amina (0,44 g, 1,0 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y agua (1,5 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (0,22 g, 2,6 mmol) seguido de di-tertbutildicarbonato (0,46 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, a continuación se concentró. El residuo se separó entre etil éter (20 ml) y agua (10 ml), y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo una vez más con etil éter, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía flash (gel de sílice, hexano-etil éter 1:1) produjo 0,29 g (52%) de la Boc amina como un aceite incoloro.

[0601] Etapla 3:



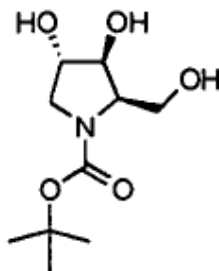
[0602] El alcohol (0,29 g, 0,55 mmol) y la trietilamina (0,13 mL, 0,96 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (2,0 ml) y enfriaron hasta -5°C en un baño de hielo-etanol. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (64 μL , 0,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de detener la reacción con agua (0,2 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se separaron las fases, la fase acuosa se lavó con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano-etil éter-cloruro de metileno 2:1:1) para producir el compuesto del título (0,30 g, 91%).

[0603] Etapla 4:



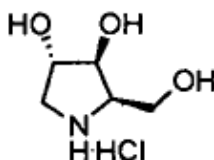
[0604] El compuesto N-Boc-O-mesilato (0,247 g, 0,412 mmol) se disolvió en DMF (2.0 mL), a continuación se añadió directamente hidruro de sodio (0,023 grams de una dispersión de aceite al 60%) a la solución y la mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La TLC mostró que la mezcla de reacción era completa. La mezcla de reacción se diluyó con etil éter (8 ml) y se filtró directamente a través de un tapón de gel de sílice (7 ml envueltos en etil éter), y la torta de filtrado se lavó con éter. Después de extraer los compuestos volátiles bajo presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice, (hexano-etil éter-cloruro de metileno 3:1:1) para producir 0,196 g (95%) del producto de pirrolidona como un aceite incoloro.

[0605] Etapas 5: 3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S,4S)-tert-butilo



[0606] La tri-O-bencil pirrolidina (0,24 g, 0,47 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió a una botella de agitación Parr. Después de pasar una corriente de nitrógeno, se añadió 10% Pd-C (150 mg) y la mezcla se hidrogenó en el aparato Parr a 50 psi de H₂ durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, la torta del filtrado se lavó con metanol, y la solución se concentró. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (gel de sílice, elución en gradiente, utilizando acetato de etilo a acetato de etilo-etanol 9:1) produjo el producto triol (0,103 g, 95%) como un aceite incoloro.

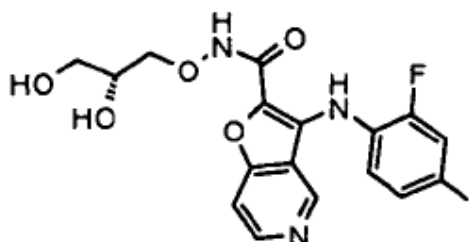
[0607] Etapas 6: Clorhidrato de (2R,3S,4S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-3,4-diol



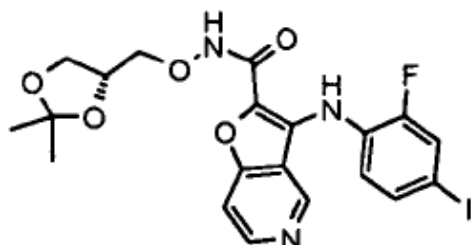
[0608] La N-Boc-pirrolidina (0,103 g, 0,442 mmol) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir un aceite incoloro. El residuo se diluyó con tolueno (20 mL), se reconcentró, a continuación se trituró con etil éter para intentar inducir la cristalización. El residuo se solidificó, el éter se descartó, y el sólido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido blanco (75 mg, 100%). ¹H RMN (D₂O 400 MHz) 4.39 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.32 (app s, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 13.0 Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.30 (d, J=13.0 Hz, 1H).

[0609] EJEMPLO 5: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-

carboxílico



[0610] Etapa 1: ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

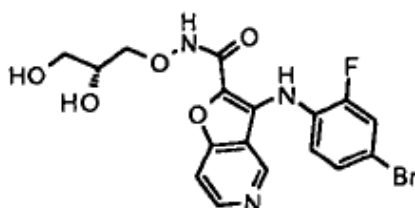


[0611] Se calentó a 65°C durante 30 minutos una mezcla de 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,18 ml, 0,18 mmol) y metanol (2 ml). La mezcla de reacción se concentró, a continuación formó un azeótropo con tolueno (3 X 10 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (2 ml) y se añadieron O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina (35 mg, 0,23 mmol), EDCI (28 mg, 0,15 mmol), HOBt (22 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (61 µl, 0,35 mmol). Después de agitar durante la noche a 40°C, el residuo se absorbió sobre HM-N y purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, dietil éter: MeOH, gradiente 100:0 a 90:10) para producir el compuesto del título como una espuma amarilla (30 mg, 48%). LCMS (método B): RT= 3,10 min, M+H+ = 528.

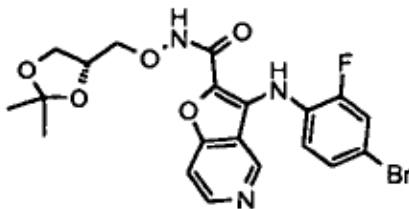
[0612] Etapa 2: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0613] Se disolvió en metanol (0,5 ml) ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (30 mg, 0,06 mmol) y se cargó en un cartucho Isolate® SCX-2 (5 g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol (15 ml) y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2 M en MeOH y the eluant was collected y se concentró para producir un residuo. El residuo se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, dietil éter: MeOH, gradiente 100:0 a 80:20) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 64%). LCMS (método A): RT= 5,80 min, M+H+ = 488. ¹H RMN (d₄-MeOH, 400MHz) 8.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.9 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 10.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.5 Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (m, 2H).

[0614] EJEMPLO 6: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0615] Etapa 1: ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

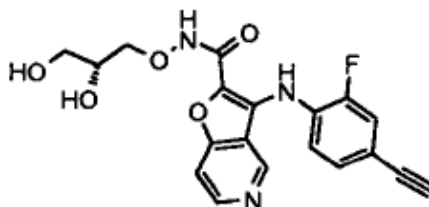


[0616] Se calentó a 65°C durante 30 minutos una mezcla de 3-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (400 mg, 1,06 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,11 ml, 1,11 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación formó un azeótropo con tolueno (3 X 10 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se añadieron O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina (255 mg, 2,12 mmol), EDCI (254 mg, 1,32 mmol), HOBt (200 mg, 1,48 mmol) y DIPEA (556 µl, 3,18 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir un residuo amarillo. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (30 ml) seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml) antes de aislar la fase orgánica, secarla sobre sulfato de sodio y concentrarse al vacío para producir un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, pentano: acetato de etilo, gradiente 50:50 a 0:100) para producir el compuesto del título como una espuma blanquecina (370 mg, 73%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 9.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.08-4.26 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

[0617] Etapa 2: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0618] A la ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (50 mg, 0,10 mmol) se añadió una solución de HCl 4 N en metanol (1 ml), a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se aisló. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio antes de concentrarse al vacío para producir un residuo. El residuo se cargó sobre un cartucho Isolate® SCX-2 (5 g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol (15 ml) antes de eluir el producto deseado utilizando amoníaco 2 M en MeOH y el eluyente se recogió, a continuación se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, DCM: MeOH, gradiente 100:0 a 93:7) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg, 59%). LCMS (método A): RT = 5,55 min, M+H⁺ = 440/442. ¹H RMN (d₄-MeOH, 400MHz) 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.59 (m, 2H).

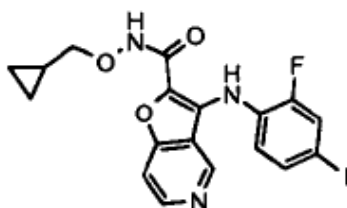
[0619] EJEMPLO 7: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(4-etinil-2-fluoro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0620] Se sometió a radiación de microondas a 150°C durante 10 minutos una mezcla de ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (100 mg, 0,21 mmol), trimetilsilil acetileno (288 µl, 2,08 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (7,3 mg, 0,01 mmol) en trietilamina (3,0 ml). La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (5 ml) y la solución resultante se lavó con agua (10 ml) seguido de solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml), a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir un residuo. El residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (58 mg, 0,42 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a continuación a sequedad y el residuo resultante se disolvió en

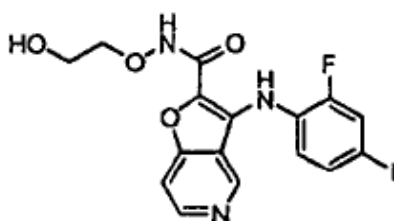
acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se concentró al vacío para producir un residuo. El residuo resultante se disolvió en metanol (0,5 ml) y se cargó en un cartucho Isolate® SCX-2 (5g). El cartucho se lavó con metanol (15 ml) antes de eluir el producto deseado utilizando trietilamina 2M en MeOH, y el eluyente se recogió, a continuación se concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 24%). LCMS (método A): RT= 5,78 min, M+H+= 386. ¹H RMN (d4-MeOH, 400MHz) 8.51 (m, 2H), 7.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J =11.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.49 (s, 1H).

[0621] EJEMPLO 8: Ciclopropilmetoxiamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

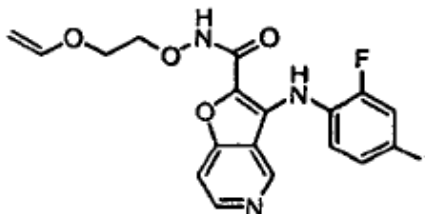


Se calentó a 65°C durante 60 minutos una mezcla de 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (87 mg, 0,20 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,21 ml, 0,21 mmol) y metanol (2 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación formó un azeótropo con tolueno (3 X 10 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (5 ml) y se añadieron clorhidrato de ciclopropilmetilhidroxilamina (49 mg, 0,40 mmol), EDCI (48 mg, 0,25 mmol), HOBt (36 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (140 µl, 0,80 mmol). Después de agitar durante la noche a 40°C, el residuo se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, dietil éter: MeOH, gradiente 98:2 a 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (31 mg, 33%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.7 Hz, 1.5Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.20 (m, 1H), 0.66 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).

[0622] EJEMPLO 10: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0623] Etapa 1: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



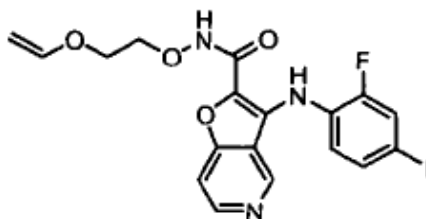
A una solución de 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (6,50 g, 15,2 mmol) en THF (92 mL) y metanol (31 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M (31 mL, 31 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante 1,5 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno (3 x 75 mL), y a continuación se suspendió en THF (75 mL). A continuación, se añadieron secuencialmente O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (1,86 g, 18,0 mmol), N-N-diisopropiletilamina (10,4 mL, 60,0 mmol), EDCI (5,75 g, 30,0 mmol), y HOBt (4,46 g, 33,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadieron 18,9 g de gel de sílice y la mezcla

se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-7% Metanol:CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido: 4,40 g, 60%. LCMS (método C): RT = 2,11 min, M+H⁺ = 484. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 14.4, 6.8 Hz, 1 H), 4.34 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.03 (m, 2 H).

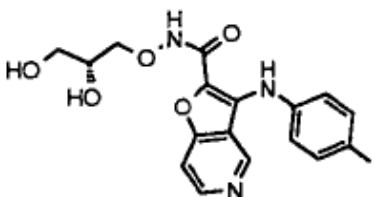
[0625] (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0626] Se añadió a una suspensión de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (4,40 g, 9,10 mmol) en una mezcla de metanol (14,3 mL) y etanol (51,9 mL) a una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (18,2 mL, 18,2 mmol) a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. A continuación se añadió por partes bicarbonato de sodio sólido (4,75 g, 56,5 mmol) y se continuó la agitación durante 15 minutos. Se añadió gel de sílice (14 g) y la mezcla se concentró al vacío. El sólido residual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10% metanol:CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido: 4,12 g, 91%. LCMS (método C): RT= 1,61 min, M+H⁺ = 458. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (b, 1H), 4.11 (m, 2 H), 3.83 (b, 2 H).

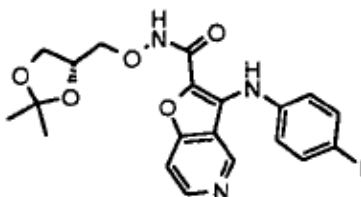
[0627] EJEMPLO 11: (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0628] EJEMPLO 12: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0629] Etapla 1: ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



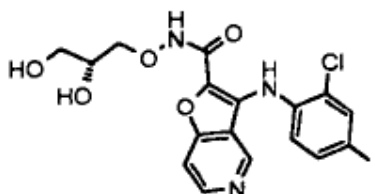
[0630] Se calentó a 65°C durante 3 horas una mezcla de 3-(4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,24 mmol), hidróxido de sodio acuoso 1N (260 µl) y etanol (4 ml). La mezcla de reacción se condensó y formó un azeótropo con tolueno (3 x 20 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (7 ml), al que se añadieron EDCI (57 mg, 0,30 mmol) y HOBt (45 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó

durante 30 minutos antes de añadir finalmente O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina (71 mg, 0,48 mmol) y DIPEA (125 μ l, 0,72 mmol). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, el residuo se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 50:50 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (103 mg, 84%). LCMS (método B): RT = 2,86 min, M+H⁺ = 510.

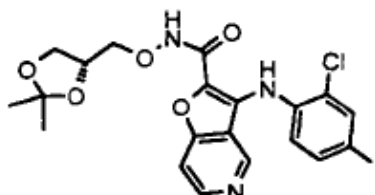
[0631] Etapa 2: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0632] Se disolvió ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (100 mg, 0,19 mmol) en metanol y se sometió a cromatografía (Isolute® SCX-2, EtOAc, a continuación EtOAc: MeOH: Et3N, 89:10:1). El residuo resultante se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: MeOH, gradiente 100:0 a 90:10) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (38 mg, 42%). LCMS (método A): RT = 6,16 min, M+H⁺ = 470. ¹H RMN (d4-MeOH, 400MHz) 8.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 6.0Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 9.9 Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.93 - 4.00 (m, 2H), 3.61 - 3.64 (m, 2H).

[0633] EJEMPLO 13: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0634] Etapa 1: ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

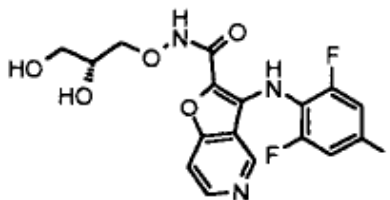


[0635] Se calentó a 65°C durante 60 minutos una mezcla de 3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (115 mg, 0,26 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,27 ml, 0,27 mmol) y alcoholes metilados industrializados (3,0 ml). La mezcla de reacción se concentró, a continuación formó un azeótropo con tolueno (3 x 10 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido resultante se disolvió en THF anhidro (5 ml), al que se añadieron O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina (75 mg, 0,51 mmol), EDCI (65 mg, 0,34 mmol), HOBT (49 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (175 μ l, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48h, y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 95:5) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (119 mg, 84%). LCMS (método B): RT = 3,14 min, M+H⁺ = 544.

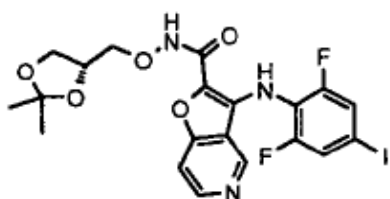
[0636] Etapa 2: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0637] Se disolvió en metanol (5,0 ml) ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (119 mg, 0,22 mmol) y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (5 g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol (15 ml) y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2 M en MeOH. Se recogió el eluyente y se concentró para producir un residuo. El residuo se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 90:10) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 18%). LCMS (método A): RT = 7,02 min, M+H⁺ = 504. ¹H RMN (d4-MeOH, 400MHz) 8.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 6.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H).

[0638] EJEMPLO 14: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0639] Etapa 1: (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

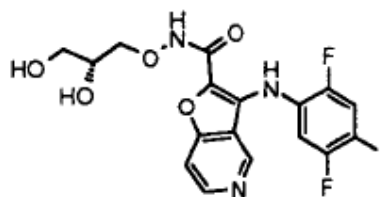


[0640] Se calentó a 65°C durante 60 minutos una mezcla de 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (137 mg, 0,31 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,32 ml, 0,32 mmol) y alcoholes metilados industrializados (5,0 ml). La mezcla de reacción se concentró a continuación formó un azeótropo con tolueno (2 X 10 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (5 ml) antes de añadir O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil) hidroxilamina (89 mg, 0,61 mmol), EDCI (77 mg, 0,40 mmol), HOBT (58 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (213 µl, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se absorbió sobre HM-N y purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 95:5) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (63 mg, 37%). LCMS (método B): RT = 2,87 min, M+H+ = 546.

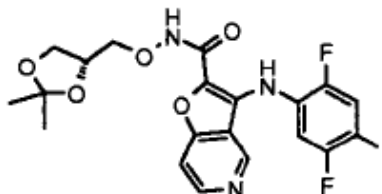
[0641] Etapa 2: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0642] Se disolvió en metanol (4,0 ml) ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (63 mg, 0,11 mmol) y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (5 g). a continuación, el cartucho se lavó con metanol (15 ml) y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2 M en MeOH. El eluyente se recogió y se concentró para producir un residuo. El residuo resultante se absorbió sobre HM-N y purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 90:10) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg, 31%). LCMS (método A): RT = 5,97 min, M+H+ = 506. ¹H RMN (d₄-MeOH, 400MHz) 8.48 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.96-3.87 m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H).

[0643] EJEMPLO 15: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0644] Etapa 1: ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

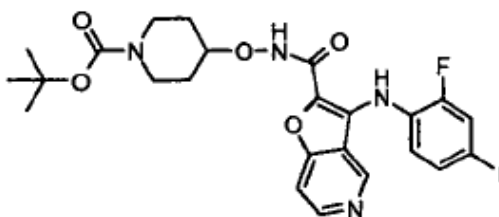


[0645] Se calentó a 65°C durante 30 minutos una mezcla de 3-(2,5-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (163 mg, 0,37 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,38 ml, 0,38 mmol) y alcoholes metilados industrializados (4,0 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación formó un azeótropo con tolueno (2 x 10 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (5 ml) antes de añadir O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina (106 mg, 0,72 mmol), EDCI (91 mg, 0,470 mmol), HOBt (69 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (250 µl, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se absorbió sobre HM-N y purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 95:5) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (152 mg, 76%). LCMS (método B): RT = 3,01 min, M+H+ = 546.

[0646] Etap 2: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

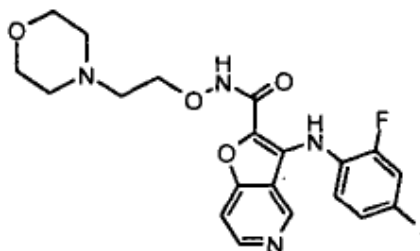
[0647] Se disolvió ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (145 mg, 0,27 mmol) en metanol (5,0 ml) y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (5 g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol (15 ml) y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2M en MeOH. El eluyente se recogió y se concentró para producir un residuo. El residuo se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 90:10) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 56%). LCMS (método A): RT = 6,49 min, M+H+ = 506. ¹H RMN (d₄-MeOH, 400MHz) 8.61 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 6.1 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 10.1 Hz, 5.7 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.4 Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H).

[0648] EJEMPLO 16: Éster tert-butílico del ácido 4-[[3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilaminol)-furo[3,2-c]piridin-2-carbonil]aminoxil]-piperidin-1-carboxílico



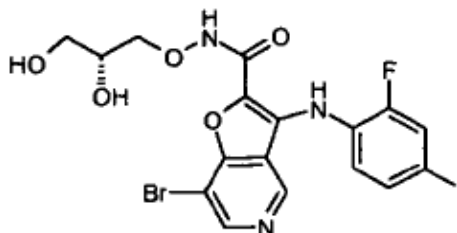
[0649] Se agitó durante 1h una mezcla de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (398 mg, 1 mmol), HOBt (190 mg, 1,4 mmol) y EDCI (240 mg, 1,25 mmol) en THF (5 ml). A esta mezcla se añadió DIPEA (530 µl, 3,0 mmol) y éster tert-butílico del ácido 4-aminooxi-piperidin-1-carboxílico (432 mg, 2,0 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100% a 95:5) produjo el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (285 mg, 47%). LCMS (método A): RT = 10,43 min, M+H+ = 597. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 11.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.86 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (d (br), J = 3.4 Hz, 1H), 4.60 (t (br), J = 5.5 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J = 13.6, 8.8, 3.7 Hz, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.7-1.81 (m, 2H), 1.63 (s, 9H).

[0650] EJEMPLO 17: (2-morfolin-4-iletoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

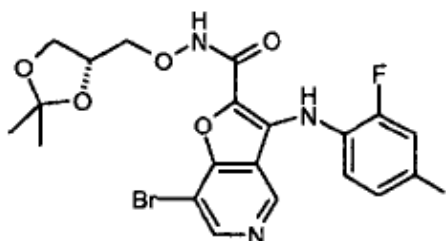


[0651] Se agitó durante 1 h una mezcla de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (199 mg, 0,5 mmol), HOBt (95 mg, 0,7 mmol) y EDCI (125 mg, 0,65 mmol) en THF (2 ml). A esta mezcla se añadió DIPEA (270 μ l, 1,5 mmol) y O-(2-(tetrahidropiran-4-il)etil)hidroxilamina (146 mg, 1,0 mmol). Después de agitar durante la noche, la solución se concentró al vacío, diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (10 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 95:5) produjo el compuesto del título como una espuma que cristalizó a partir de éter/diclorometano (75 mg, 28%). LCMS (método A): RT = 5,67 min, M+H⁺ = 527. ¹H RMN (CDCl_3 , 400MHz) 8.77 (s, 1H), 8.63 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.7 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.17 (ddd, J = 13.6, 8.8, 3.7 Hz, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.81-1.7 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H).

[0652] EJEMPLO 18: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)amida del ácido 7-bromo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0653] Etapa 1: ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 7-bromo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

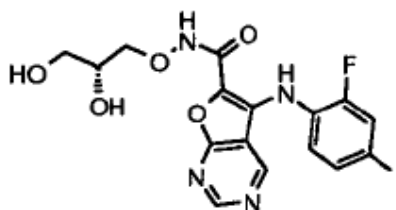


[0654] Se calentó a 50°C durante 4 horas una mezcla de ácido 7-bromo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (50 mg, 0,21 mmol) y carbonil diimidazol (35 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se trató a continuación con una solución de O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (46 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y se calentó a 80°C durante 3,5 horas antes de enfriarse y dejarse reposar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo antes de recoger el filtrado y concentrarse al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: acetato de etilo, gradiente 1:0 a 4:1 a 0:1, a continuación metanol) produjo el compuesto del título como un sólido marrón claro (11 mg, 20%). LCMS (método B): RT = 3,55 min, M+H⁺ = 606/608.

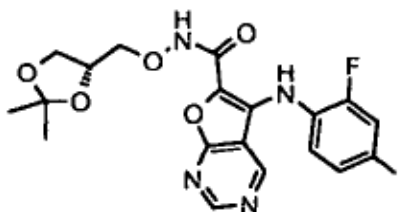
[0655] Etapa 2: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)amida del ácido 7-bromo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0656] Se disolvió ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 7-bromo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (40 mg, 0,066 mmol) en HCl metabólico 0,067M (2,79 ml, 0,198 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación formó un azeótropo con tolueno (2 x 15ml). El residuo resultante se disolvió en IMS (4 ml), y a continuación se añadió carbonato de potasio, antes de agitarse a temperatura ambiente durante 4 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con IMS, antes de evaporar el filtrado al vacío para producir un sólido. El sólido resultante se trituró con acetonitrilo para producir el producto deseado como un sólido crema (29 mg, 77%). LCMS (Método A): RT = 9,06 min, M+H⁺ = 566/568. ¹H RMN (CD₃OD): 8.68 (1H, s, br), 8.42 (1H, s, br), 7.61 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 7.52 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.6Hz), 4.12 (1H, dd, J = 10.0, 3.4Hz), 3.99 (1H, dd, J = 10.0, 6.8Hz), 3.96 (1H, m), 3.63 (2H, m).

[0657] EJEMPLO 19: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



[0658] Etapla 1: ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

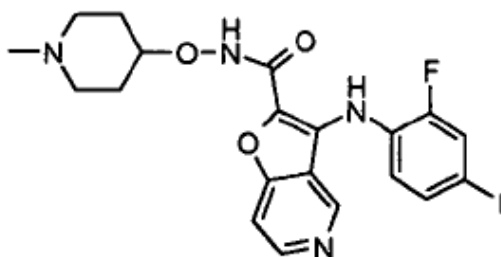


[0659] Se calentó a 65°C durante 30 minutos una mezcla de 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (300 mg, 0,70 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,75 ml, 0,75 mmol) y alcoholes metilados industrializados (8,0 ml). La mezcla de reacción se concentró a continuación formó un azeótropo con tolueno (3 x 10 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (5 ml) y se añadieron O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil) hidroxilamina (106 mg, 0,72 mmol), EDCI (91 mg, 0,47 mmol), HOBt (69 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (250 µl, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo resultante se absorbió sobre HM-N y purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 95:5) para producir el compuesto del título (124 mg, 67%). LCMS (método B): RT = 3,46 min, M+H⁺ = 529.

[0660] Etapla 2: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

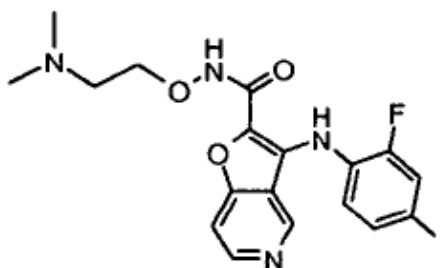
[0661] A una suspensión de ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (124 mg, 0,23 mmol) en metanol (5,0 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 gotas) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a continuación bajo presión reducida, se disolvió en metanol (5ml), y se añadió carbonato de potasio y sodio (~200 mg). Esta mezcla se agitó durante 5 minutos, se absorbió sobre HM-N y purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 54%). LCMS (método A): RT = 7,85 min, M+H⁺ = 489. ¹H RMN (d₆-DMSO, 400MHz) 8.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 10.7 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.5 Hz, 1.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 3.86-3.71 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 4H).

[0662] EJEMPLO 97: (1-metilpiperidin-4-iloxi) amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



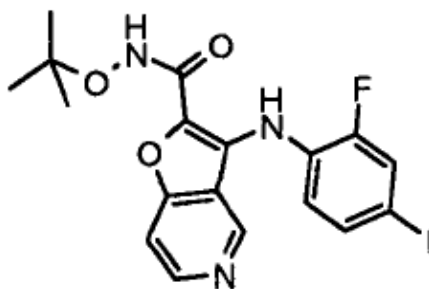
[0663] Se suspendió en metanol (0,5 ml) una mezcla de (piperidin-4-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (80 mg, 0,16 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (40 mg, 0,16 mmol) y formaldehído (0,05 ml, solución acuosa 10M, 0,48 mmol) y se agitó bajo argón durante 16 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (30 mg, 0,47 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se separó entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio, la fase orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄) y evaporó. El producto resultante se purificó mediante cromatografía flash (Si-SPE amoniaco metabólico 2M: DCM gradiente 0:100 a 10:100) para producir el product como un sólido amarillo pálido (50 mg, 61% de rendimiento). LCMS (método A): RT = 5,49 min; M+H⁺ 511; ¹H RMN (CDCl₃) 1.88 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.78 (2H, m), 4.08 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 7.44 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 7.99 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.0Hz).

[0664] EJEMPLO 98: (2-dimetilaminoetoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



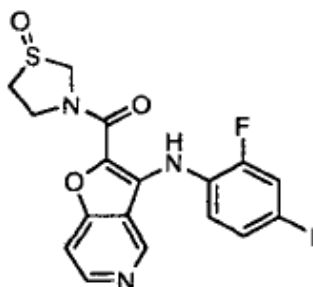
[0665] Se agitó a 0-5°C durante 30 min una mezcla de (2-metilaminoetoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (45 mg, 99 mmol), formaldehído (8 µL, 107 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (25 mg, 97 mmol) en etanol (1 mL). Se añadió cianoborohidruro de sodio (7 mg, 106 mmol) y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió HCl (1M, 200 µL) y la solución se cargó sobre un cartucho Isolate® SCX-2 (2 g) eluyendo con amoniaco metanólico. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó posteriormente mediante cromatografía flash (Si-SPE gradiente amoniaco metabólico 2M: DCM 0:100 a 10:100) para producir el producto como una espuma blanca. (23 mg). LCMS (método A): RT = 5,12 principal M+H⁺ 484; ¹H RMN (CD₃OD) 2.70 (6H, s), 3.11 (2H, m), 4.15 (2H, m), 6.80 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.42 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 10.6, 1.9Hz), 7.61 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.56 (1H, d, J = 0.9Hz).

[0666] EJEMPLO 99: (2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-tert-butoxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida



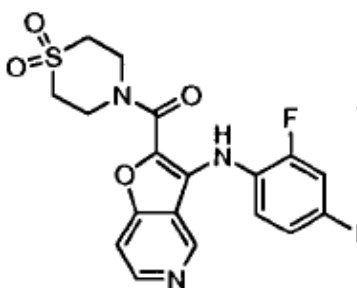
Se pusieron a reflujo durante 2 horas una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (251 mg, 0,59 mmol), solución acuosa de NaOH 1N (1,77 ml, 1,77 mmol), metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación el residuo resultante formó un azeótropo con tolueno (3 x 15 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se trituró con éter (3 X 10 ml), y las fases de éter se descartaron. El residuo sólido resultante se secó bajo vacío. El residuo sólido se disolvió a continuación en DMF anhidro (5 ml) antes de añadir clorhidrato de O-tertbutilhidroxilamina (58 mg, 0,56 mmol), HATU (270 mg, 0,71 mmol) y DIPEA (470 µl, 2,36 mmol). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 23%). LCMS (método E): RT = 2,30 min, M+H+ = 470. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.82 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.51 (d,m, 1H), 6.85 (t, 1H), 1.4 (2, 1H).

[0667] EJEMPLO 100: (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)(1-oxotiazolidin-3-il)metanona



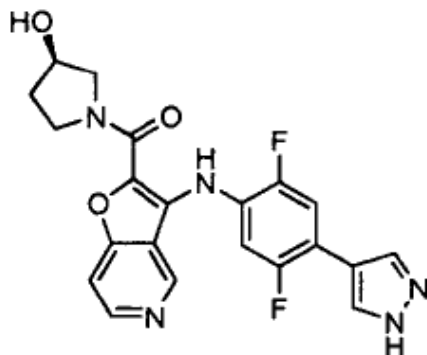
[0668] Se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml) (3-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)(tiazolidin-3-il)metanona y se enfrió hasta -5°C. Se añadió oxone (21 mg, 0,035 mmol) en agua (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó y calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 ml) y agua (1 ml) y se decataron los sólidos. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo (6,8 mg). LCMS (método D): RT = 2,45 min M+H+ = 486.

[0669] EJEMPLO 101: (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona



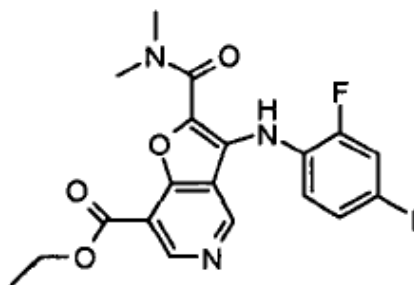
[0670] Se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml) (3-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)(tiomorfolin-4-il)metanona (19 mg, 0,039 mmol) y se enfrió hasta -5°C. Se añadió oxone (30 mg, 0,049 mmol) en agua (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 ml) y agua (1 ml) y se decantaron los sólidos. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El aceite resultante se purificó by reverse phase HPLC para proporcionar the TFA salt of el compuesto del título como un sólido amarillo (1.5 mg). LCMS (método E) RT = 4.17, M+H+ = 516.

[0671] EJEMPLO 102: (3-(2,5-difluoro-4-(4-pirazolil)fenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona



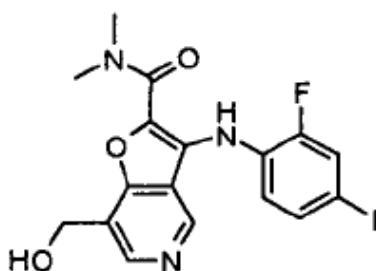
Se calentó a reflujo durante la noche una solución desgaseada de (3-(4-bromo-2,5-difluorofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metadona (53 mg, 0,12 mmol), éster pinacólico del ácido 1-Boc-pirazol-4-borónico (53 mg, 0,18 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7,0 mg, 0,0061 mmol), y Na₂CO₃ (29 mg, 0,27 mmol) en dimetoxietano (2,0 ml), etanol (0,7 ml), y agua (0,7 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo y se secó para proporcionar el producto crudo como un sólido oscuro (41 mg, 80%). LCMS (método D): RT = 1,44 min M+H⁺ = 426). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) 8.77-8.82 (m, 2H), 8.66-8.68 (m, 1H), 8.07 (app s, 2H), 7.91-7.93 (m, 1 H), 7.73-7.78 (m, 1 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 4.32-4.41 (m, 1H), 3.89-4.04(m, 2 H), 3.76-3.80 (m, 1 H), 3.45-3.62 (m, 2 H), 1.80-2.02 (m, 2 H).

[0672] EJEMPLO 104: Éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico



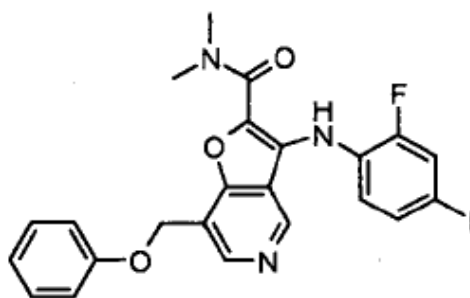
[0673] A una solución de éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (84 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (3 ml) a -10°C se añadió monocloruro de yodo (0,38 ml, 0,38 mmol, solución 1M en diclorometano) y la solución se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 ml) y la mezcla se vertió en tiosulfato de sodio saturado (15 ml). La fase acuosa se aisló, a continuación se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml), antes de lavar las fases orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, secarse sobre sulfato de magnesio y concentrarse al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano:t-butil metil éter gradiente 1:0 a 1:3) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo ceroso (87 mg, 92%). LCMS (método B): RT = 3,97 min, M+H⁺ = 498.

[0674] EJEMPLO 105: Dimetilamida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-hidroximetil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



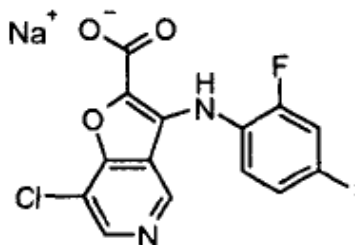
[0675] A una solución de éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (96 mg, 0,193 mmol) en THF (4 ml) a -40°C se añadió gota a gota trietilborohidruro de litio (0,41 ml, 0,41 mmol, solución 1M en THF). La mezcla resultante se agitó a -40°C durante 30 minutos antes de detener la mezcla de reacción con la adición de cloruro de amonio saturado (20 ml). La fase acuosa se aisló, a continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) antes de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano: acetato de etilo gradiente 1:0 a 0:1 1, a continuación acetato de etilo:metanol 85:15) produjo el material crudo. El material crudo se trituró en metanol para producir el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg, 39%). ¹H RMN (DMSO-D₆, 400 MHz) 3.07 (6H, s, br), 4.83 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.47 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.87 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.43 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 10.8, 2.0 Hz), 8.54 (2H, m), 8.56 (1H, s). LCMS (método A): RT = 6,74 min, M+H⁺ = 456.

[0676] EJEMPLO 106: Dimetilamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-fenoximetil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



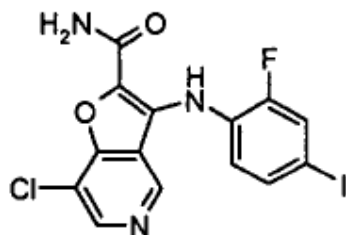
[0677] A una solución de dimetilamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-hidroximetil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (34 mg, 0,075 mmol) y trifetilfosfina (20 mg, 0,075 mmol) en THF (3 ml) se añadió fenol (7,75 mg, 0,083 mmol) y DIAD (18,5 µl, 0,094 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con NaOH 1M (15 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (15 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (Si-SPE, diclorometano:acetato de etilo gradiente 1:0 a 0:1 1, a continuación acetato de etilo : metanol 85:15) produjo un material crudo. La repurificación mediante cromatografía flash (Si-SPE, acetato de etilo : diclorometano : ciclohexano 1:4:1) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 30%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 3.26 (6H, s, br), 5.37 (2H, s), 6.94 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.02 (3H, m), 7.33 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 9.9, 1.9 Hz), 8.55 (1H, s), 8.66 (2H, aparente s). LCMS (método A): RT = 12,30 min, M+H⁺ = 532.

[0678] EJEMPLO 107: Sal sódica del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



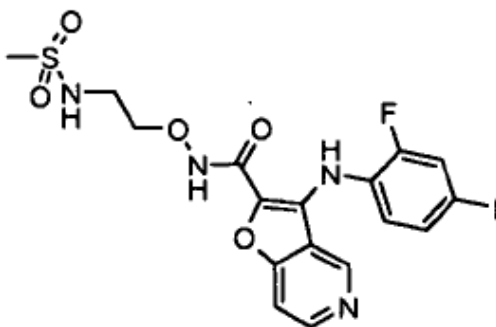
[0679] A una suspensión de éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-carboxílico (100 mg, 0,277 mmol) en metanol (7 ml) se añadió NaOH 1M (0,32 ml, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó a 55°C durante 3 horas. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas, a continuación se calentó a 55°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo formó un azeótropo con tolueno (2 x 20 ml). El residuo resultante se trituró a continuación en agua y se filtró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (74 mg, 75%). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 6.95 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 8.4, 1.8, 1.2 Hz) 7.54 (1H, dd, J=10.4, 1.9 Hz), 8.48 (1H, s), 8.49 (1H, s). LCMS (método A): RT= 10,57 min, M+H⁺ = 433.

[0680] EJEMPLO 108: Amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



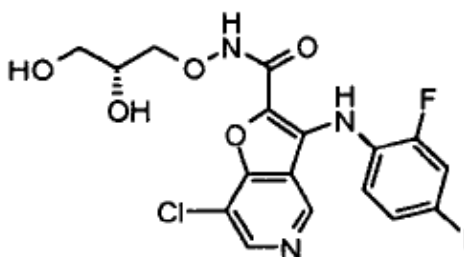
[0681] A una solución de sal sódica del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (60 mg, 0,110 mmol) y cloruro de amonio (17,5 mg, 0,33 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió HATU (84 mg, 0,22 mmol) y diisopropiletilamina (75 μ l, 0,44 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, a continuación bicarbonato de sodio saturado y a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en acetonitrilo para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (14 mg, 30%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 5.69 (1H, s, br), 6.30 (1H, s, br), 6.98 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 9.7, 1.9 Hz), 8.03 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.56 (1H, s). LCMS (método A): RT=10,46 min, M+H⁺ = 432.

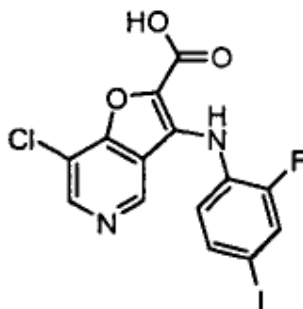
[0682] EJEMPLO 109: (2-metanosulfonilamino-etoxil-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



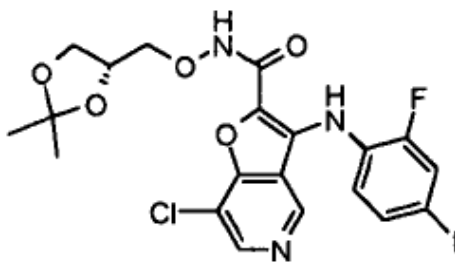
Se suspendieron N-(2-aminooxi-etil)-metanosulfonamida (116 mg, 0,75 mmol), ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (300 mg, 0,75 mmol), EDC (159 mg, 0,83 mmol), HOBT (112 mg, 0,83 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) en THF-(5 ml) antes de añadir DMF (5 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash (SiO_2 , gradiente metanol al 0-10% en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (120 mg, 49%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8.95 (1H, s), 8.61-8.59 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 9.6, 1.9 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 8.4, 1.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.9, 0.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 8.4 Hz), 6.09-6.06 (1H, m), 4.17-4.15 (2H, m), 3.47-3.43 (2H, m), 3.04 (3H, s). LCMS (método A): RT = 7,34 min, M+H⁺ = 535.

[0683] EJEMPLO 138: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0684] Etapa 1: Ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

Se trató una suspensión de éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (150 mg, 0,33 mmol) en IMS (10 ml) con hidróxido de sodio (solución acuosa 1M, 0,832 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar, a continuación se concentró al vacío, el residuo crudo se trató con agua y la mezcla se ajustó a pH 5 con ácido acético. La suspensión resultante se filtró, el residuo se recogió y se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (105 mg, 74%). ¹H RMN (DMSOd6 400 MHz) 8.63 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 7.69 (1 H, d, J = 10.28 Hz), 7.49 (1 H, d, J = 8.22 Hz), 7.03 (1 H, s).

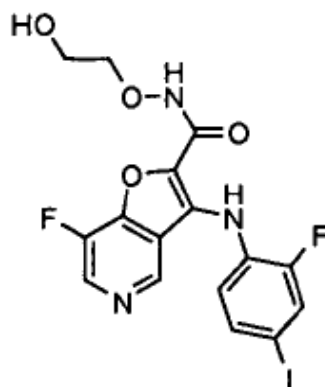
[0685] Etapa 2: ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0°C una suspensión de ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (177 mg, 0,41 mmol) en diclorometano anhidro (6 ml) y se trató con DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,102 ml, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, a continuación se extrajo el disolvente al vacío. El residuo resultante se resuspendió en diclorometano y se trató gota a gota con una solución de O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (101 mg, 0,69 mmol) y DIPEA (0,172 ml, 1,21 mmol) en diclorometano (4 ml) antes de agitarse durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó (agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como una espuma amarilla (207 mg, 90%). La espuma se utilizó en la siguiente etapa sin análisis o purificación adicional.

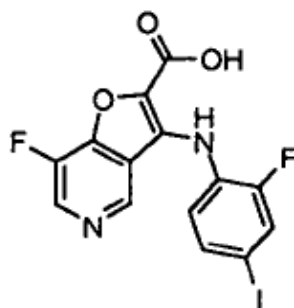
[0687] Etapa 3: ((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente una solución de ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (280 mg, 0,49 mmol) en metanol/HCl c. (0,14 ml HCl c. (ac) en 25 ml de metanol) hasta que la TLC no mostró material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con diclorometano (11 ml) y trietilamina (0,210 ml), agitando durante 20 minutos antes de reconcentrarse al vacío. El residuo sólido resultante se sometió a HPLC de fase inversa (Fenomenex Luna 5 C₁₈, HCO₂H al 0,1% en agua en un gradiente de acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (168 mg, 66%). LCMS (método A): RT = 8,87 min, M+H⁺ = 522. (CD₃OD 400 MHz) 3.61 (1H, dd, J = 11.4, 5.3Hz), 3.65 (1H, dd, J = 11.4, 5.1Hz), 3.94 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J = 10.0, 6.8Hz), 4.11 (1H, dd, J = 10.0, 3.5Hz), 7.07 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 8.38 (1H, s), 8.56 (1H, s).

[0689] EJEMPLO 139: (2-hidroxietoxi)amida del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

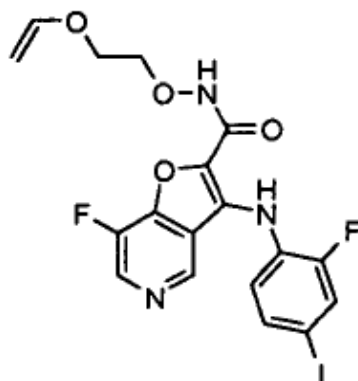


[0690] Etapla 1: Ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0691] Se agitó como una suspensión en etanol (150 ml) el éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2 carboxílico (4,00 g, 9,0 mmol) a temperatura ambiente antes de tratarse con NaOH 1M y calentarse a 60°C durante 2 horas. El disolvente se extrajo al vacío y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó hasta pH 4 con ácido acético glacial. El precipitado sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 40°C bajo vacío (P₂O₅ para producir el compuesto del título (3,75 g cuant.). LCMS (método B) RT 3,51 min M+H⁺ 417.

[0692] Etapla 2: (2-viniloxietoxi)amida del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[0693] Se agitó como una suspensión en DCM anhidro (100 ml) bajo argón a 0°C el ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (3,75 g, 9,0 mmol), y se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (2,24 ml, 25,7 mmol), manteniendo la temperatura por debajo 5°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional antes de la concentración al vacío. El residuo se resuspendió en DCM anhidro (100 ml) bajo argón a 0°C y se trató gota a gota con una solución de O-(2-viniloxietil)hidroxilamina (1,40 g, 14,3 mmol) y diisopropiletilamina (4,70 ml, 3,48 g, 27 mmol) en DCM (20 ml). La solución resultante se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas antes de lavarse con agua, a continuación solución salina saturada, secarse (MgSO₄), filtrarse y evaporarse al vacío para producir un residuo que se sometió a cromatografía flash (SiO₂, gradiente acetato de etilo al 0-10% en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (2,41 g 53%). LCMS

(Método B) RT 3,82 min M+H+ 502.

[0694] Etapa 3: (2-hidroxietoxi) amida del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

[0695] Se suspendió en etanol (100 ml) la (2-viniloxietoxi)amida del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2 carboxílico (2,41 g, 4,80 mmol) en etanol (100 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de neutralizarse mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación, el disolvente se extrajo al vacío, y el residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó agua, se secó (MgSO₄), filtró y evaporó al vacío para producir un residuo crudo que se sometió a cromatografía flash (SiO₂, gradiente 0 a 2% metanol en diclorometano) seguido de recristalización (metanol acuoso) para producir el compuesto del título como agujas amarillas (0,837 g, 36%). LCMS (método A): RT 9,15 min, M+H+ 476; ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 3.60 (2 H, m), 3.88-3.93 (2H, m), 4.70 (1 H, br s), 7.02 (1H, t, J = 8.68 Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 10.55, 1.92 Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 2.58 Hz), 11.95 (1 H, s).

[0696] EJEMPLOS 20-96 y 111-159

[0697] Los compuestos en las tablas 2, 3, y 4 se prepararon mediante los métodos generals indicados a continuación:

[0698] Las amidas e hidroxiamatos se prepararon a partir del ácido apropiado utilizando el método general de acoplamiento descrito a continuación. En algunos casos, no se aisló el ácido intermedio, la reacción de acoplamiento se llevó a cabo en la sal de carboxilato cruda producida siguiendo el método general de saponificación.

[0699] Método de general de saponificación

[0700] Se calentó a 70°C durante 1 hora una mezcla de éster de ácido carboxílico, NaOH acuoso 1N (1-2 eq.) y EtOH. La mezcla de reacción se concentró al vacío y formó un azeótropo con tolueno para producir la sal de carboxilato cruda.

[0701] Método general de acoplamiento

[0702] Se suspendieron el ácido carboxílico o la sal de carboxilato adecuados en THF anhidro antes de añadir la hidroxilamina o amina apropiadas (1-4 eq.), EDCI (1-2 eq.) o HATU (1-2 eq.), HOBT (1-2 eq.) y DIPEA (2-4 eq.). En algunos casos, se añadió DMF como codisolvente para mejorar la solubilidad. Después de agitar a temperatura ambiente hasta que la mezcla de reacción era completa (LCMS/TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua antes de aislar la fase orgánica, secarse sobre sulfato de sodio, a continuación se concentró al vacío y se purificó mediante uno de los métodos de purificación generales descritos a continuación. Si es necesario, se eliminó cualquiera de los grupos protectores utilizando una de las condiciones de desprotección descritos a continuación.

[0703] Métodos generales de desprotección

[0704] Método A: Se añadió HCl acuoso (1N o 2N) a una mezcla del sustrato protegido en un disolvente apropiado a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se neutralizó, se concentró al vacío y se sometió a purificación.

[0705] Método B: Se cargó una solución del sustrato en metanol sobre un cartucho Isolute® SCX-2. A continuación, el cartucho se lavó con metanol antes de eluir el producto deseado utilizando amoniaco 2 M en MeOH y el eluyente se recogió, a continuación se concentró para producir un residuo. El residuo se sometió a purificación.

[0706] Método C: Se añadió TBAF en THF a una solución de silil éter, la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se sometió a purificación.

[0707] Método D: Se añadió TFA al sustrato ya sea puro o como una solución en DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se sometió a purificación.

[0708] Método E: Se añadió al sustrato una solución al 20% de piperidina en DME. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se concentró.

[0709] Método F: Se añadió al sustrato una solución de HCl 4N en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se concentró.

[0710] Método G: Se añadió al sustrato acoplado a temperatura ambiente una alícuota (3 moles de equivalentes) de HCl recién preparado en una solución de metanol [HCl concentrado (0,14 ml) en metanol (25 ml)]. La mezcla se agitó hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. El contenido se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en diclorometano y trató con trietilamina (3 moles de equivalentes) a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró a continuación al vacío y el residuo se sometió a purificación.

[0711] Métodos generales de purificación

[0712] Método A: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente acetato de etilo/ciclohexano

[0713] Método B: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente acetato de etilo/DCM

[0714] Método C: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente metanol/DCM

[0715] Método D: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente metanol/acetato de etilo

[0716] Método E: HPLC de fase inversa Fenomenex Luna 5 fenil/hexilo, TFA al 0,1% en agua en un gradiente de metanol

[0717] Método F: HPLC de fase inversa Fenomenex Luna 5 fenil/hexilo, TFA al 0,1% en agua en un gradiente de acetonitrilo

[0718] Método G: HPLC de fase inversa Fenomenex Luna 5 fenil/hexilo, HCO₂H al 0,1% en agua en un gradiente de metanol

[0719] Método H: HPLC de fase inversa Fenomenex Luna 5 fenil/hexilo, HCO₂H al 0,1% en agua en un gradiente de acetonitrilo

[0720] Método I: Se cargó una solución del sustrato en metanol sobre un cartucho Isolute® SCX-2. A continuación, el cartucho se lavó con metanol antes de eluir el producto deseado utilizando amoníaco 2M en MeOH.

[0721] Método J: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente acetato de etilo/hexano.

[0722] Método K: HPLC de fase inversa Sunfire C18, TFA al 0,05% en agua en un gradiente de acetonitrilo.

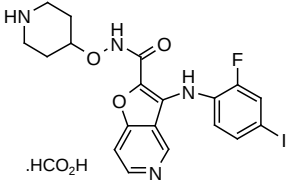
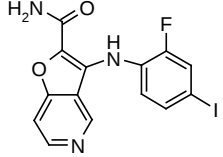
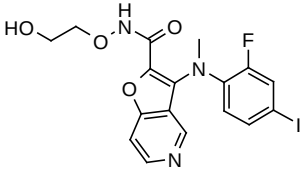
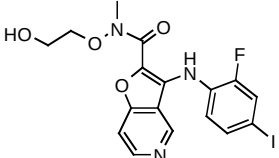
[0723] Método L: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente etanol/acetato de etilo.

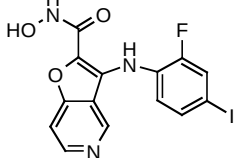
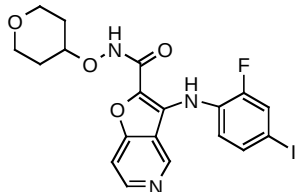
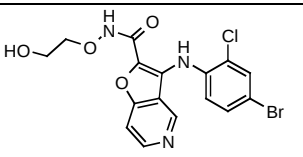
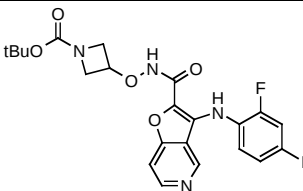
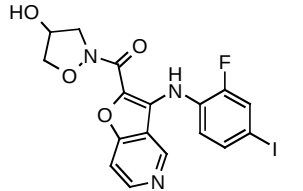
[0724] Método M: Si-SPE, gradiente éter/pentano, a continuación un gradiente metanol/éter

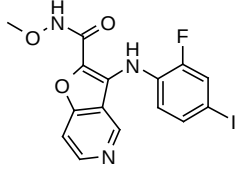
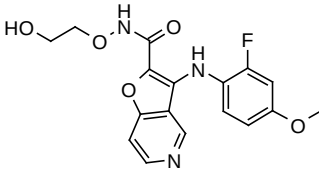
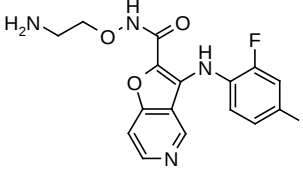
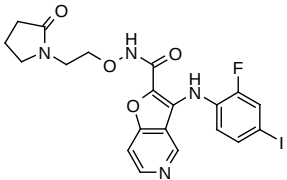
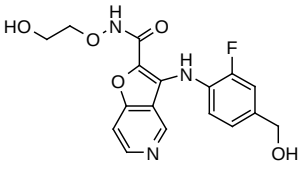
[0725] Desviaciones de los métodos generales:

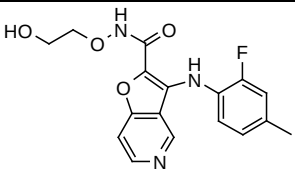
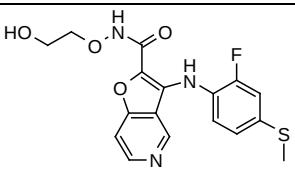
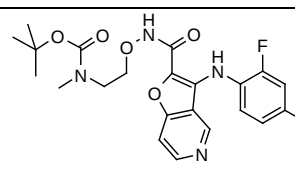
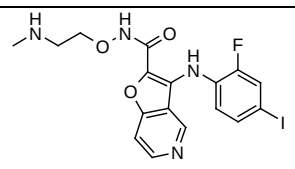
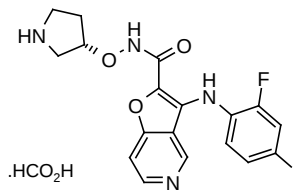
¹ Triturado en metanol caliente; ² recristalizado a partir de acetato de etilo; ³ triturado en dietil éter; ⁴ recristalizado a partir de dietil éter; ⁵ recristalizado a partir de MeOH al 5% en CHCl₃; ⁶ Si-SPE éter/pentano, entonces metanol en eluyente de éter; ⁷ triturado en acetato de etilo; ⁸ saponificación de éster con hidróxido de litio; ⁹ Se utilizó una columna C18; ¹⁰ reacción llevada a cabo en DMF; ¹¹ recristalización en cloroformo/metanol; ¹² triturado en acetonitrilo; ¹³ se utilizó DMF como codisolvente de reacción; ¹⁴ recristalización en metanol; ¹⁵ elución final con metanol al 10% en acetato de etilo; ¹⁶ mezcla de reacción calentada a 55°C; ¹⁷ triturado en dietil éter/DCM.

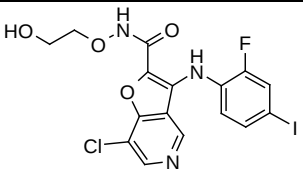
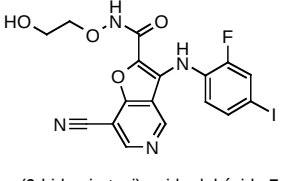
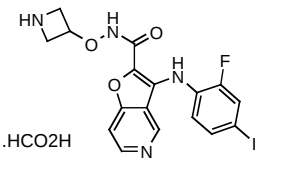
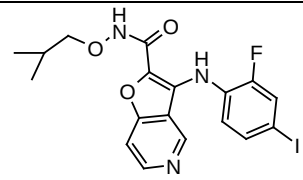
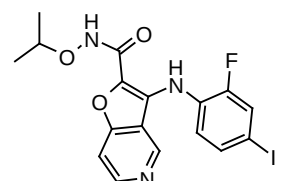
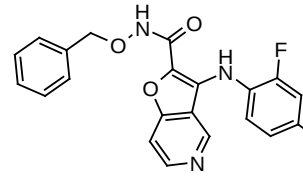
TABLA 2

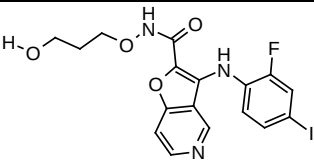
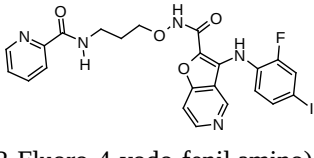
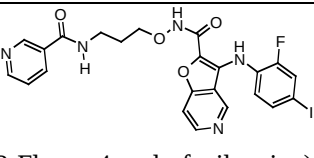
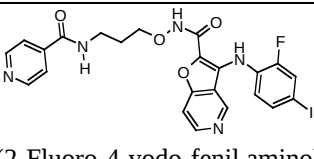
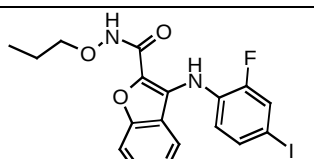
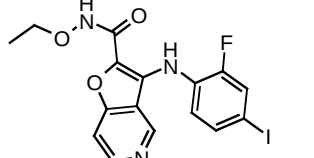
Ejemplo	Estructura/Nombre	Método(s) de purificación de intermedios	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS R _T , M+H ⁺ , Método	¹ H RMN (ppm)
20	 Sal mono formiato de (piperidin-4-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	A en MeOH	I, ¹	5.41, 497, A	(DMSO-D ₆) 1.69 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.93 (1H, m), 6.86 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.44 (1H, m), 7.64 (2H, m), 8.5 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.59 (1H, d, J = 0.8Hz), 8.60 (2H, s, br)
21	 Amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	-	B, ²	6.68, 398, A	(DMSO-D ₆) 7.04 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.50 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.70 (1H, dd, J = 10.6, 1.9Hz), 7.78 (1H, s, br), 8.01 (1H, s, br), 8.38 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.9Hz)
22	 (2-hidroxi-etoxi) amida del ácido 3-[(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-metil-amino]-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	A	A en IMS	D	6.40, 472, A	(CDCl ₃) 3.58 (3H, s), 3.78 (2H, m), 4.09 (2H, m), 4.14 (1H, s, br), 6.99 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.38 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.48 (1H, ddd, J = 8.6, 2.0, 1.0Hz), 8.23 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.9Hz), 9.27 (1H, s)
23	 (2-hidroxi-etoxi)-metil amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	A	A en IMS	A	7.24, 472, A	(CDCl ₃) 3.31 (1H, s, br), 3.58 (3H, s), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, m), 7.00 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.39 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 7.44 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 8.5 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.61 (1H, s)

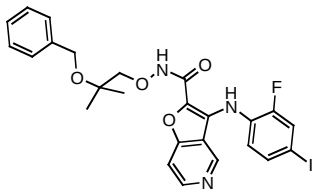
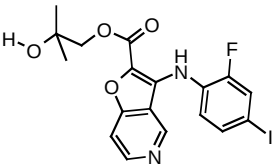
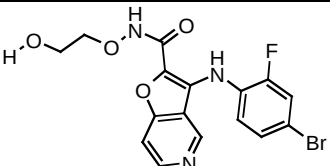
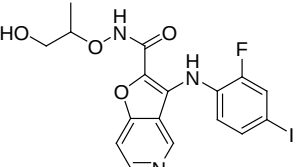
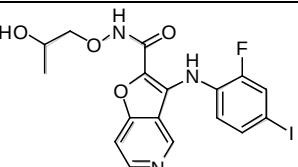
24	 hidroxiamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	A en MeOH	³	5.93, 414, A	(DMSO-D ₆) 6.98 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.44 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 10.7, 1.9Hz), 8.13 (1H, d, J = 6.5Hz), 8.54 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 6.5Hz), 9.01 (1H, s), 11.58 (1H, s, br)
25	 (tetrahidro-piran-4-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	-	C ⁴	7.82, 497, A	(CDCl ₃) 1.82 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.03 (2H, dt, J = 11.9, 4.5Hz), 4.25 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 7.99 (1H, s), 8.6 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.63 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.72 (1H, s)
26	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	C, I	A en IMS	I, ⁵	6.96, 426/428, A	(CD ₃ OD) 3.80 (2H, m), 4.07 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 2.3Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.53 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.9Hz)
27	 Éster tert-butilico del ácido 3-[[3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carbonil]-aminoxi]-azetidin-1--carboxílico	-	-	B	9.83, 568, A	(CDCl ₃) 1.45 (9H, s), 4.11 (2H, m), 4.17 (2H, m), 4.89 (1H, tt, J = 6.4, 4.0Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.47 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 9.7, 1.9Hz), 7.97 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.61 (1H, s), 8.95 (1H, s)
28	 [3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-il]-(4-hidroxi-isoxazolidin-2-il)-metanona	A	D	A	6.53, 470, A	(DMSO-D ₆) 3.79 (1H, dd, J = 11.40, 1.5Hz), 3.90 (1H, dd, J = 8.7, 1.8Hz), 3.98 (1H, dd, J = 8.7, 4.4Hz), 4.00 (1H, dd, J = 11.4, 5.5Hz), 4.72 (1H, m), 5.52 (1H, d, J = 4.0Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.7Hz), δ 7.49 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J = 10.5, 1.9Hz), 7.73 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 8.51 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 1.0Hz), 8.58 (1H, d, J =

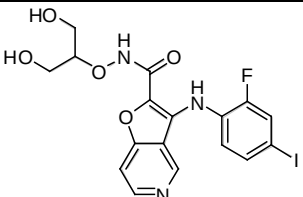
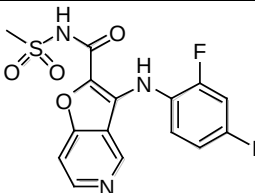
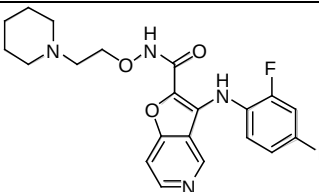
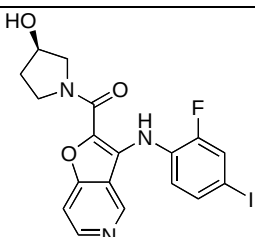
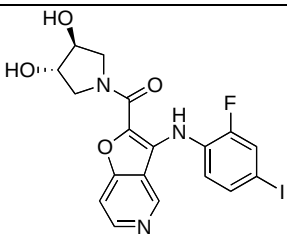
						5.9Hz)
29	 metoxiamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	-	C ⁴	7.14, 428, A	(CDCl ₃) 3.94 (3H, s), 7.00 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 9.8, 2.0Hz), 7.98 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.63 (1H, s), 8.84 (1H, s)
30	 (2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	A	C	I, C	3.88, 362, A	(CD ₃ OD) 3.80 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.07 (2H, m), 6.84 (1H, ddd, J = 8.8, 2.8, 1.2Hz), 6.88 (1H, dd, J = 12.1, 2.8Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.55 (1H, dd, J = 6.0, 0.9Hz), 8.05 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 6.0Hz)
31	 (2-amino-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	A, C	D	I	4.78, 456, A	(CD ₃ OD) 3.14 (2H, m), 4.08 (2H, m), 6.81 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.39 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 10.6, 2.0Hz), 7.61 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.0Hz)
32	 [2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	-	C		(CDCl ₃) 2.15 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 8.1Hz), 3.53 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.0Hz), 4.08 (2H, t, J = 5.0Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.42 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.50 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 8.02 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.64 (1H, s), 10.6 (1H, s)
33	 (2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-hidroximetil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	A	C, B	C	3.88, 362, A	(DMSO-D ₆) 3.62 (2H, t, J = 5.5Hz), 3.93 (2H, t, J = 5.5Hz), 4.52 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.74 (1H, s, br), 5.30 (1H, t, J = 5.7Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.3, 1.8Hz), 7.25 (1H, dd, J = 11.6, 1.8Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.3Hz), 7.64 (1H, dd, J = 5.8, 0.9Hz), 8.22 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.8Hz), 11.74 (1H, s, br)

34	 (2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	I, ⁶	A en IMS	I, H	5.31, 346, A	(DMSO-D ₆) 2.34 (3H, s), 3.62 (2H, t, J = 5.0Hz), 3.93 (2H, t, J = 5.0Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.17 (1H, dd, J = 12.1, 1.7Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.63 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.17 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.8Hz)
35	 (2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	A	H	5.89, 378, A	(CD ₃ OD) 2.52 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 4.7Hz), 4.07 (2H, t, J = 4.7Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.0Hz), 7.18 (1H, dd, J = 11.2, 2.0Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.58 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 8.32 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.9Hz)
36	 Éster tert-butílico del ácido (2-((3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carbonil]-aminooxi)-etil)-metil-carbámico	-	-	A, ⁷	10.47, 571, A	(CDCl ₃) 1.52 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 4.9Hz), 4.07 (2H, t, J = 4.9Hz), 6.97 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.43 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 9.8, 1.7Hz), 8.02 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.65 (1H, s), 10.54 (1H, s)
37	 (2-metilamino-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	D	I, ⁷	5.43, 471, A	(DMSO-D ₆) 2.52 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 5.3Hz), 3.91 (2H, t, J = 5.3Hz), 6.84 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.64 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 7.65 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.58 (1H, s), 8.61 (1H, s, br)
38	 Sal de mono formiato de ((S)-pirrolidin-3-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	D	H	5.63, 483, A	(CDCl ₃) 2.21 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 13.1, 2.9Hz), 3.55 (2H, m), 3.87 (1H, d, J = 13.1Hz), 4.98 (1H, t, J = 3.3Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.34 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.43 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 7.96 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.61 (1H, d, J = 0.9Hz)

39	 (2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	⁸ B	D	D	9.23, 483, A	(CDCl ₃) 3.83 (2H, m), 4.13 (2H, m), 4.22 (1H, s, br), 7.00 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.48 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J = 9.6, 1.9Hz), 7.93 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.99 (1H, s)
40	 (2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 7-ciano-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	A en MeOH	B	9.58, 492, A	(CD ₃ OD) 3.79 (2H, m), 4.07 (2H, m), 7.08 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.53 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 8.67 (1H, s), 8.91 (1H, s)
41	 Sal de mono formiato de (azetidin-3-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	A en dioxano	H	5.07, 469, A	(CD ₃ OD) 4.20 (2H, dd, J = 12.2, 4.4Hz), 4.34 (2H, dd, J = 12.2, 6.5Hz), 4.89 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.48 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 10.4, 1.9Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.50 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.53 (1H, s)
42	 (2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-isobutoxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	J	2.35, 470, C	(CDCl ₃) 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 3.82 (d, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).
43	 (2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-isopropoxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	J	2.07, 456, C	(CDCl ₃) 8.64 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 1.195 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)
44	 (2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-benciloxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	J	2.42, 504, C	(CDCl ₃) 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.50-7.40 (m, 6H), 7.36 (d,d, 1H), 7.0 (t, 1H), 5.2 (s, 2H).

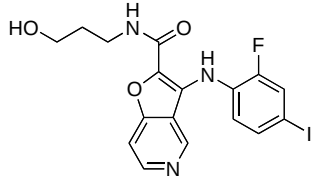
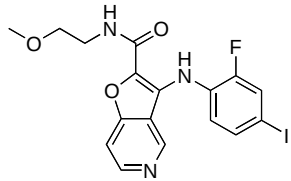
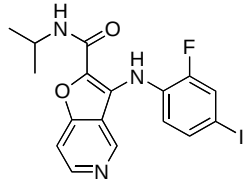
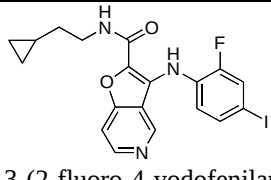
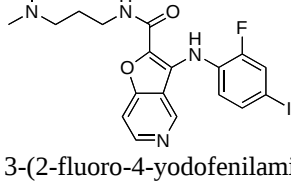
45	 (2-Fluoro-4-yodo-fenil amino)- N-(3-hidroxi propoxi)furo[3,2- c]piridin-2-carboxamida	J	C	K	3.49, 472, C	(CDCl ₃) 8.79 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d,d, 1H), 7.58 (d,d, 1H), 7.52 (d,t, 1H), 7.0 (t, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.00 (m, 2H).
46	 (2-Fluoro-4-yodo-fenil amino)- N-[3-(piridin-2- carboxamida)propoxi]furo [3,2- c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	2.16, 576, C	(CDCl ₃) 8.70 (s, 1H), 8.58 (d,m, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.23 (d, t, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (t,d, 1H), 7.75 (d,d, 1H), 7.59 (d,d, 1H), 7.53 (d,m, 1H), 7.5 (t,m, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 2.10 (m, 2H)
47	 (2-Fluoro-4-yodo-fenil amino)- N-[3-(nicotinamida) propoxi] furo[3,2-c]piridin-2- carboxamida	-	-	K	3.47, 576, E	(DMSO) 9.00 (s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d,t, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.42 (m, 2H), 1.9 (m, 2H)
48	 (2-Fluoro-4-yodo-fenil amino)- N-[3-(isonicotinamida)propoxi] furo[3,2-c]piridin-2- carboxamida	-	-	K	1.72, 576, C	(CDCl ₃) 9.10 (s, 1H), 8.70 (m, 3H), 8.62 (d, 1H), 8.60 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d,d, 2H), 7.58 (d,d, 1H), 7.49 (d,m, 1H), 7.39 (d,m, 1H), 7.04 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.0 (m, 2H)
49	 (2-Fluoro-4-yodo-fenil amino)- N-propoxifuro[3,2-c]piridin-2- carboxamida	-	-	K	2.11, 456, C	(CDCl ₃) 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d,d, 1H), 7.44 (d,d, 1H), 7.38 (d,d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.05 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)
50	 (2-Fluoro-4-yodo-fenil amino)- N-etoxifuro[3,2-c]piridin-2- carboxamida	-	-	K	1.87, 442, C	(CDCl ₃) 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d,d, 1H), 7.44 (d,d, 1H), 7.38 (d,d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.40 (t, 3H)

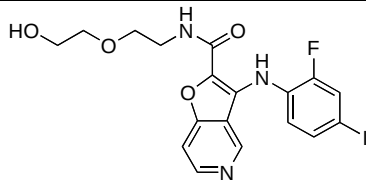
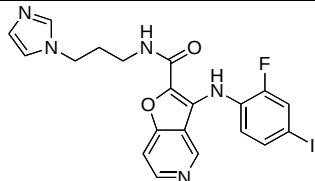
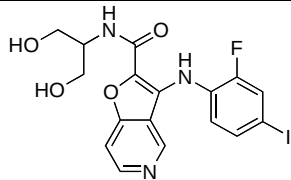
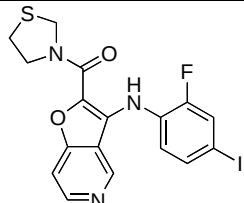
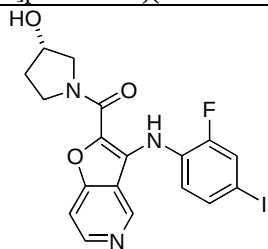
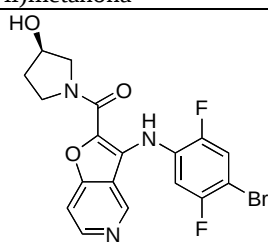
51	 N-(2-(Benciloxi)-2-metilpropoxi)-3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	2.78, 576, C	(CDCl ₃) 9.8 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.50 (d,d, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 1.40 (s, 6H)
52	 2-hidroxi-2-metilpropil-3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato	-	-	J	2.06, 471, C	(CDCl ₃) 8.62 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d,d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 1.40 (s, 6H)
53	 N-(2-hidroxietoxi)-3-(4-Bromo-2-fluorofenil amino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	J	A	K	1.67, 412, C	(DMSO) 11.90 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (d,d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.60 (t, 2H)
54	 (2-hidroxi-1-metil-etoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	J	C	C	3.58, 472, E	(DMSO-d ₆) 11.78 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.68 (br, 1 H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3H)
55	 (2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	J	C	C	3.76, 472, E	(DMSO-d ₆) 11.94 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.83 (br, 1 H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3H)

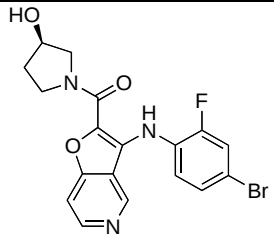
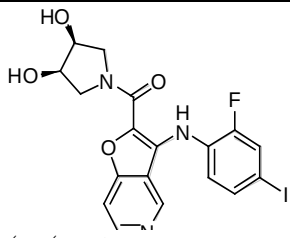
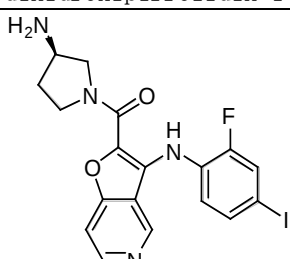
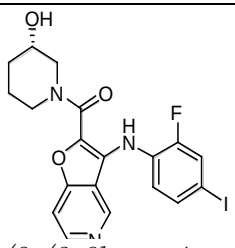
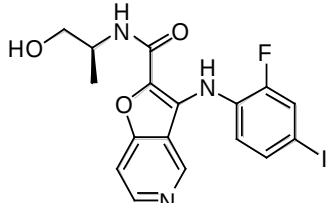
56	 (2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	J	A	K	3.35, 488, E	(DMSO-d ₆) 11.94 (br s, 1H), 8.64-8.61 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.81 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.82 (quin, J=4.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J=4.8 Hz, 4H)
57	 N-[3-(2-Fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carbonil]-metanosulfonamida	-	-	K	3.77, 476, E	(CDCl ₃) 8.77 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.06 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H)
58	 (2-piperidin-1-il-etoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	-	K	3.82, 525, E	(CDCl ₃) 8.79 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 6.97 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.48 (br t, J=5.2 Hz, 2H), 3.79 (b d, J=12.0 Hz, 2H), 3.39 (br t, J=5.20 Hz, 2H), 2.82 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 1H)
59	 (3-(2-fluoro-4-yodofenil amino) furo[3,2-c]piridin-2-il) ((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona	-	-	J	2.62, 468, D	(CDCl ₃) 8.69 (app s, 1H), 8.65 (app s, 1H), 8.57 (app d, J=5.9 Hz, 1H), 7.48 (app dd, J=10.0 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 6.95 (app t, J=8.6 Hz, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 4.09-4.26 (m, 2H), 3.74-3.88 (m, 2H), 2.02-2.20 (m, 2H), 1.75 (app s, 1H)
60	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il) ((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metanona	-	-	J	3.32, 484, D	(DMSO-d ₆) 8.68 (s, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 5.24-5.27 (m, 2H), 3.96-4.07 (m, 3H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.45-3.48 (m, 1H)

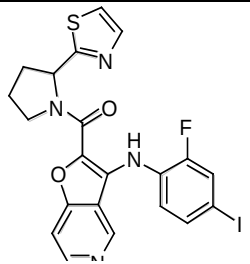
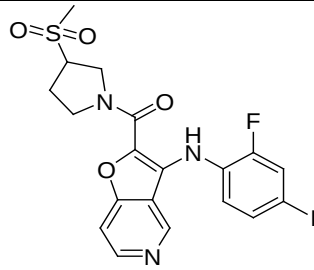
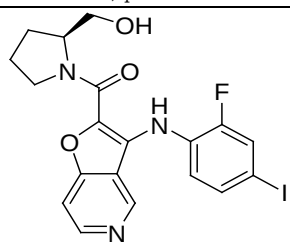
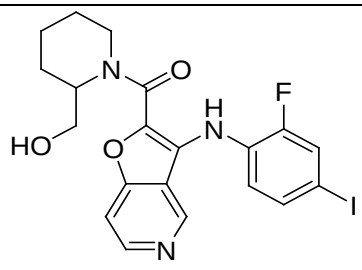
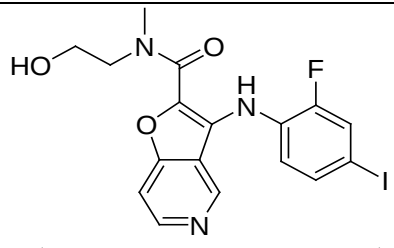
	3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metanona					
--	--	--	--	--	--	--

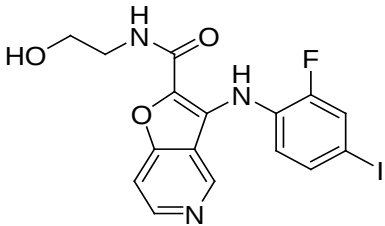
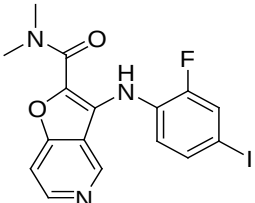
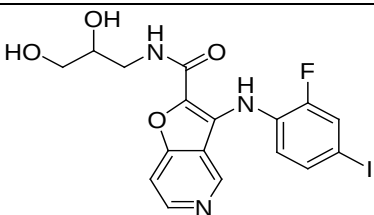
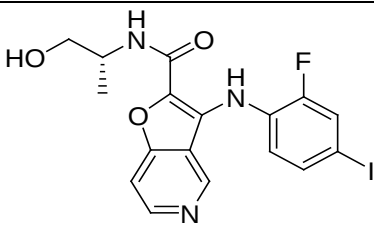
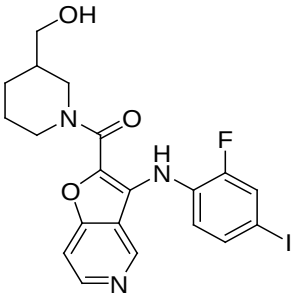
TABLA 3

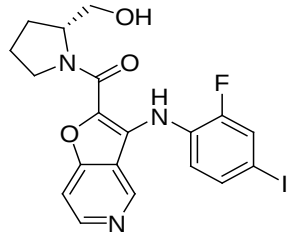
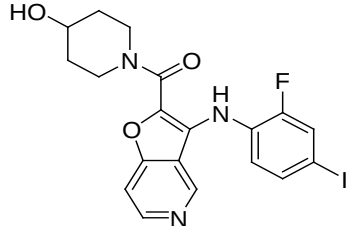
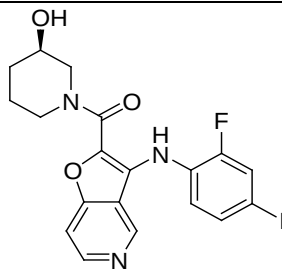
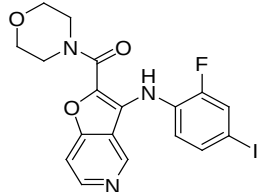
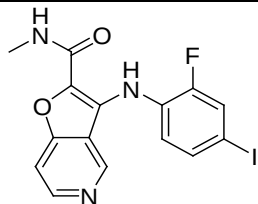
Ejemplo	Estructura/Nombre	Método(s) de purificación de intermedio	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS R _T , M+H ⁺ , Método
61	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxipropil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	2.47, 456, D
62	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-metoxietil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	4.12, 456, D
63	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-isopropilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	3.41, 440, D
64	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	3.81, 466, D
65	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)furo[3,2-c]piridin-	-	-	K	2.20, 483, D

	2-carboxamida				
66	 3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-(2-hidroxiethoxi)etil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	2.64, 486, D
67	 N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	1.41, 506, D
68	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	2.30, 472, D
69	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)(tiazolidin-3-il)metanona	-	-	K	4.98,470, D
70	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona	-	-	K	2.62, 468, D
71	 (3-(4-bromo-2,5-difluorofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona	-	-	D	3.83,439, E

72	 (3-(4-bromo-2-fluorophenylamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona	-	-	D	3.76, 421, E
73	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metanona	-	-	K	1.76, 484, C
74	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-aminopirrolidin-1-il)metanona	J	D	K	1.60, 467, C
75	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)metanona	-	-	K	1.97, 482, C
76	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-((S)-1-hidroxipropan-2-il)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	1.94, 456, C

77	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)(2-(tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	K	2.37, 535, C
78	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3, 2-c]piridin-2-il) (3-(metil sulfonil)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	K	2.00, 530, C
79	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3, 2-c]piridin-2-il) ((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	K	2.00, 482, C
80	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3, 2-c]piridin-2-il) (2-(hidroxil metil)piperidin-1-il)metanona	-	-	K	2.10, 496, C
81	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-	-	-	K	1.81, 456, C

	(2-hidroxietyl)-N-metilfuro[3, 2-c]piridin-2-carboxamida				
82	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietyl) furo[3, 2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	1.80, 442, C
83	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N,N-dimetilfuro[3, 2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	2.11, 426, C
84	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2, 3-dihidroxiipropil) furo[3, 2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	1.75, 472, C
85	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-((R)-1-hidroxiipropan-2-il) furo[3, 2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	1.96, 456, C
86	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo [3, 2-c]piridin-2-il) (3-(hidroxil	-	-	K	1.99, 496, C

	metil)piperidin-1-il)metanona				
87	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3, 2-c]piridin-2-il) ((R)-2-(hidroxil metil)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	K	2.07, 482, C
88	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3, 2-c]piridin-2-il) (4-hidroxi piperidin-1-il)metanona	-	-	K	1.89, 482, C
89	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxi piperidin-1-il)metanona	-	-	K	1.95, 482, C
90	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3, 2-c]piridin-2-il) (morfolino) metanona	-	-	K	2.07, 468, C
91	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-metilfuro[3, 2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	1.88, 412, C

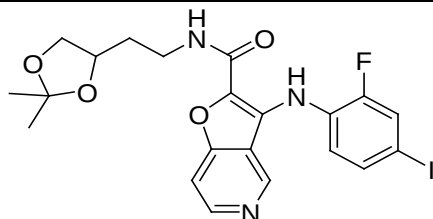
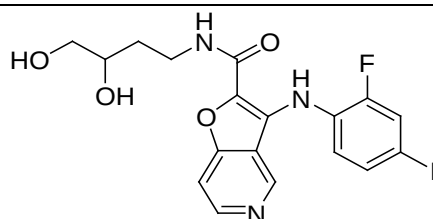
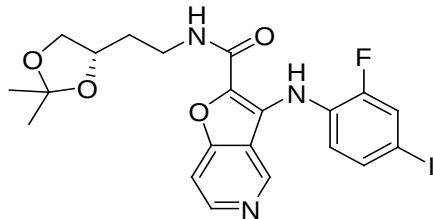
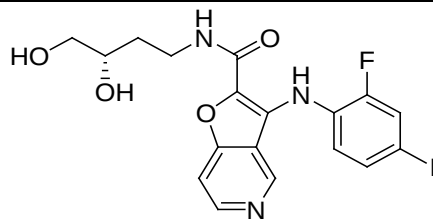
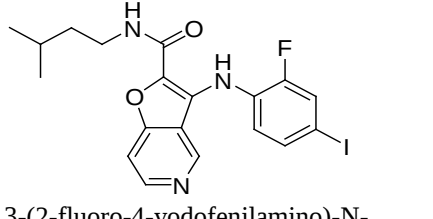
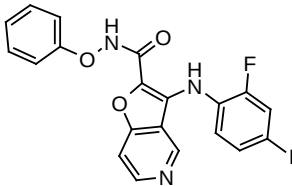
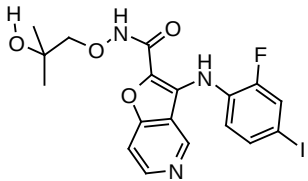
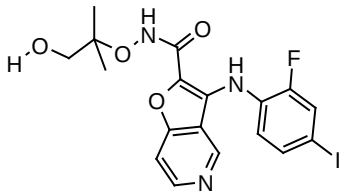
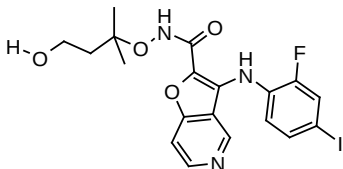
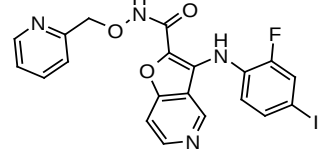
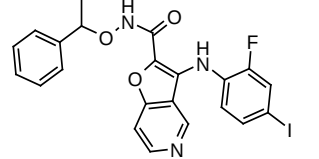
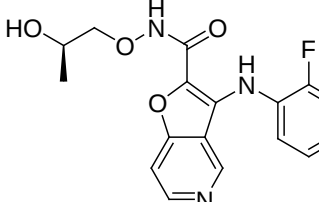
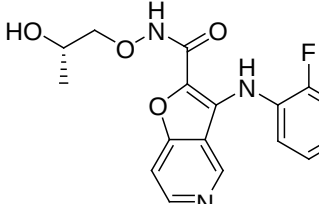
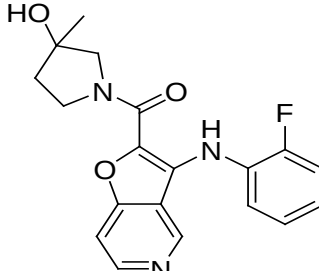
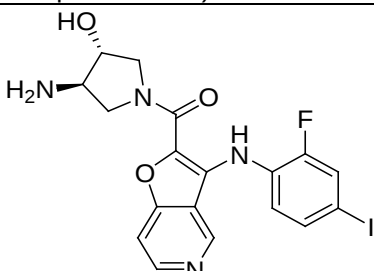
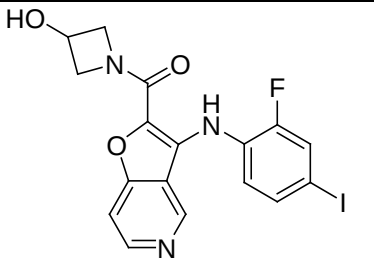
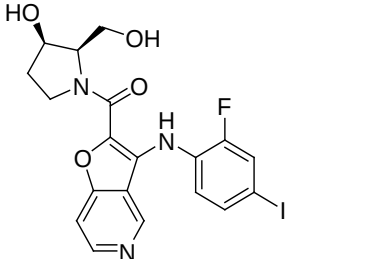
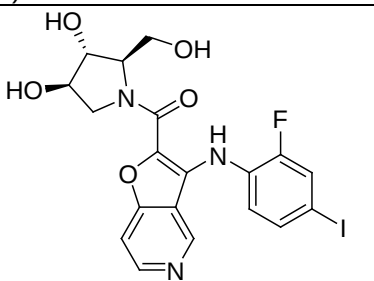
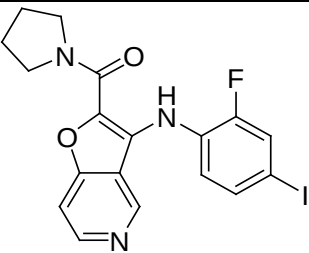
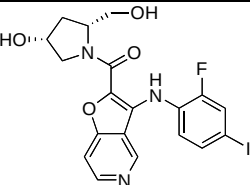
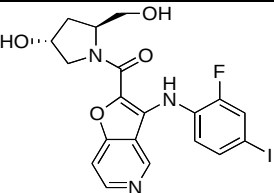
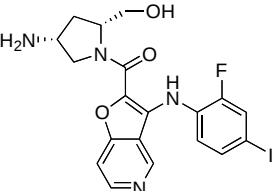
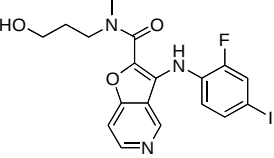
92	 3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethyl)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	J	2.38, 526, C
93	 3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(3,4-dihidroxiutil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	J	A	K	1.75, 486, C
94	 3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	J	2.40, 526, C
95	 3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-((S)-3,4-dihidroxiutil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	J	A	K	1.74, 486, C
96	 3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-isopentilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	K	2.85, 468, C

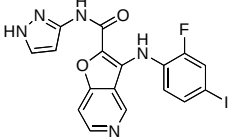
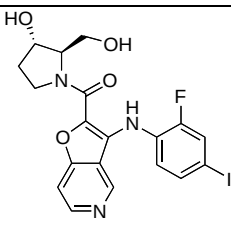
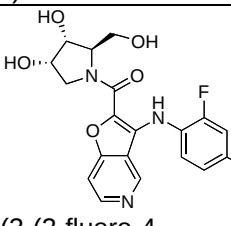
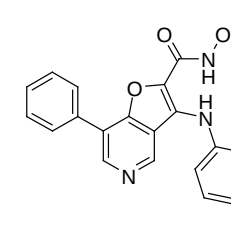
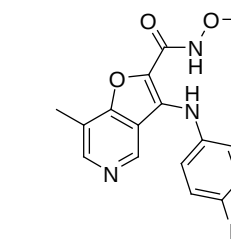
TABLA 4

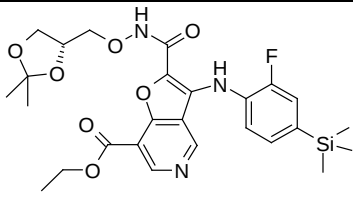
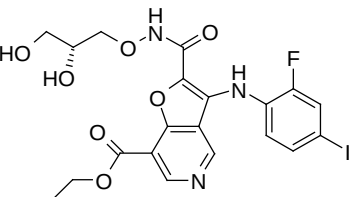
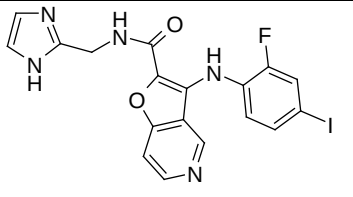
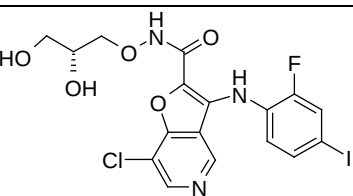
Ejemplo	Estructura/Nombre	Método(s) de purificación de intermedio	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS R _T , M+H ⁺ , Método	¹ H RMN (ppm)
111	 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)- N-feniloxifuro[3,2-c]piridin-2- carboxamida	-	-	K	5.04, 490, E	(DMSO-d ₆) 8.7 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.7 (d,d, 1H), 7.5 (d,m 1H), 7.34 (m, 1H), 7.1 (m, 4H)
112	 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)- N-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi) furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	C	3.987, 486.1, E	(CDCl ₃) 9.21 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (d,m, 1H), 7.45 (d,m, 1H), 7.38 (d,m, 1H), 6.90 (t, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.32 (s, 6H)
113	 N-(1-hidroxi-2-metilpropan- 2-iloxi)-3-(2-Fluoro-4- yodo-fenilamino)furo[3,2- c]piridin-2-carboxamida	-	-	J	4.13, 486.1, E	(DMSO) 8.60 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (d,m, 1H), 7.04 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.3 (d, 2H), 1.2 (s, 6H).
114	 3-(2-Fluoro-4-yodo- fenilamino)-N-(4-hidroxi-2- metilbutan-2- iloxi)furo[3,2-c]piridin-2- carboxamida	-	-	C	4.03, 500.1, E	(DMSO) 8.90 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (d,m, 1H), 7.44 (d,m, 1H), 7.40 (d,d, 1H), 7.00 (t,m, 1H), 3.95 (t, 2H), 1.92 (t, 2H), 1.50 (s, 6H).

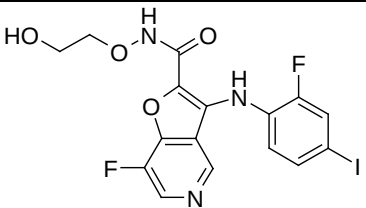
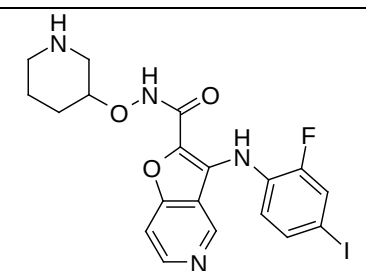
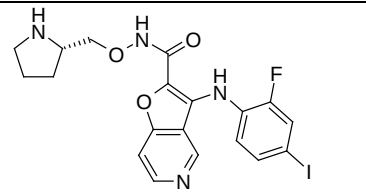
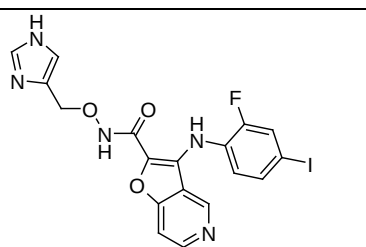
115	 N-((piridin-2-il)metoxi)3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	C	8.07, 505.1, E	(DMSO) 8.58 (d, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (t,d, 1H), 7.70 (d,d, 1H), 7.67 (d,d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.50 (d,m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.01 (s, 2H).
116	 N-(1-Feniletoxi)3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	J	13.55, 518.1, E	(DMSO) 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.23 (d,d, 1H), 7.05-7.18 (m, 7H), 6.67 (t, 1H), 4.85 (q, 1H), 1.40 (d, 3H).
117	 ((R)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	J	C	C	3.76, 472, E	(DMSO-d ₆) 11.94 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.83 (br, 1 H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3H)
118	 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	J	C	C	3.76, 472, E	(DMSO-d ₆) 11.94 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.83 (br, 1 H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3H)
120	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-	-	-	J	3.93, 482.1, D	(DMSO-D ₆) 8.78-8.80 (m, 2H), 8.70-8.72 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 2H), 3.45-3.70 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.30-1.32 (s, 3H)

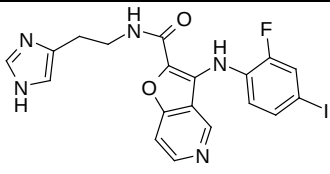
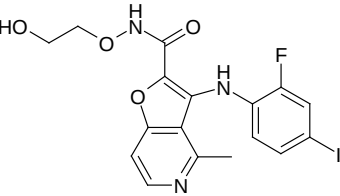
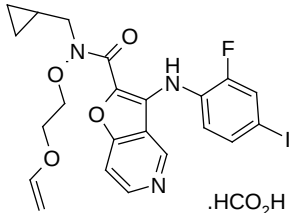
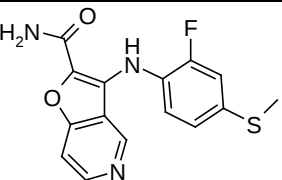
	c]piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metanona					
121	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona	J	E	J	3.06, 483.1, D	(DMSO-D ₆) 8.60-8.75 (m, 2H), 8.18-8.22 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 5.80-5.90 (bs, 1H), 3.50-4.40 (m, 6H)
122	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)(3-hidroxi-azetidin-1-il)metanona	-	-	J	3.61, 454.0, D	(DMSO-D ₆) 8.66-8.68 (s, 1H), 8.62-8.65 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 4.70-4.75 (bs, 1H), 4.50-4.58 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H)
123	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,3R)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	J	1.96, 498.0, C	(DMSO-D ₆) 8.85-8.87 (bs, 1H), 8.65-8.70 (m, 2H), 8.00-8.02 (d, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.38-7.42 (d, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 2H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.60-3.62 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 2H)
124	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,3R,4R)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	J	3.28, 514.1, D	(DMSO-D ₆) 8.65-8.80 (m, 2H), 7.90-7.99 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 3H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 2H)

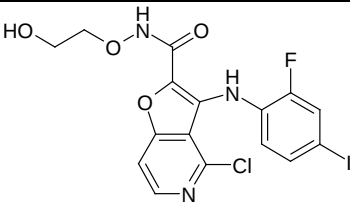
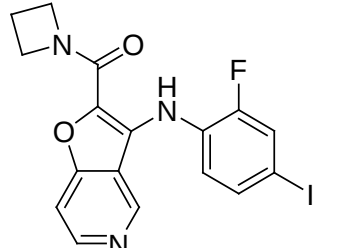
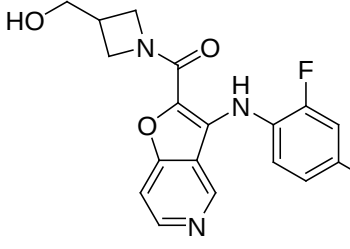
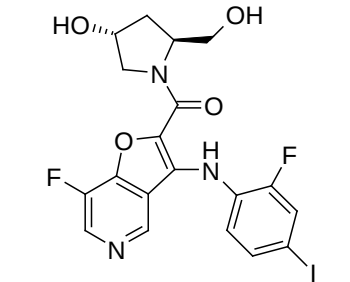
125	 (3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)furo[3,2-c]pyridin-2-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanona	-	-	J	4.59, 452.1, D	(DMSO-D ₆) 8.61-8.63 (s, 1H), 8.52-8.55 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.78-3.80 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 2H), 3.40-3.42 (m, 2H)
126	 (3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)furo[3,2-c]pyridin-2-yl)((2R,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	J	3.58, 498, D	(DMSO-D ₆) 8.65 (s, 1H), 8.54-8.56 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 5.50-5.55 (m, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 4.00-4.25 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H)
127	 (3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)furo[3,2-c]pyridin-2-yl)((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	J	3.33, 498, D	(DMSO-D ₆) 8.77 (s, 1H), 8.67-8.70 (m, 2H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 1H), 3.7-4.1 (br, 2H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H)
128	 (3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)furo[3,2-c]pyridin-2-yl)((2R,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	L	F	J	3.24, 497, D	(DMSO-D ₆) 8.72 (bs, 1H), 8.62-8.65 (m, 2H), 8.12 (bs, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 4.31-4.47 (m, 3H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 1H)
129	 3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-	-	-	J	3.76, 470, D	(CD ₃ OD) 8.93 (s, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.7-3.78 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 3H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 2H)

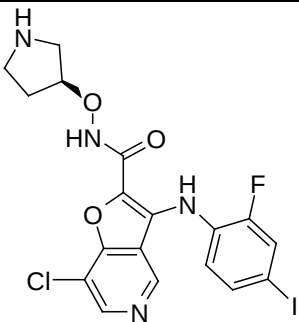
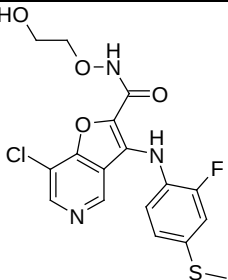
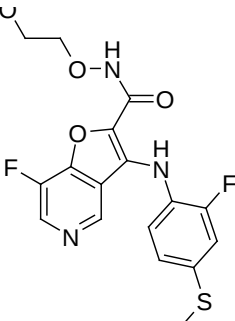
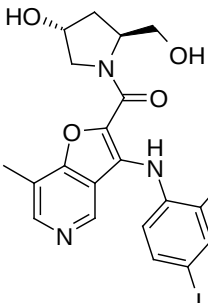
	N-(3-hidroxipropil)-N-metil furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida					
130	 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(1H-pirazol-3-il)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida	-	-	J	4.15, 463, D	(DMSO-D ₆) 10.08 (s, 1H), 8.68-8.79 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 6.07 (d, 1H)
131	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,3S)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	J	3.47, 498, D	(CD ₃ OD) 8.8.7-8.79 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.40-4.66 (m, 2H), 4.10-4.23 (m, 2H), 3.52-3.90 (m, 3H), 2.22-2.41 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H)
132	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-2-(hidroxil metil)pirrolidin-1-il)metanona	-	-	J	3.24, 514, D	(CD ₃ OD) 8.78 (s, 1H), 8.7 (d, J=6.51Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.51 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.15-1.19 (m, 1H), 4.61 (bs, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.36-4.39 (m, 1H), 4.33 (bs, 1H), 4.25-4.27 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 2H), 4.01-4.05 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.64-3.82 (m, 2H)
133	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-fenil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	C	A	H ⁹	9.98, 534, A	(CDCl ₃) 8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, 2H J = 7.5Hz), 7.57-7.43 (m, 6H), 7.03 (t, 1H J = 8.2Hz), 4.07 (t, 2H J = 4.3Hz), 3.78 (t, 2H J = 4.3Hz)
134	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-metil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	A	H ⁹	6.32, 472, A	(CDCl ₃) 8.87 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H J = 9.70, 1.8Hz), 7.42 (d, 1H J = 8.4Hz), 6.98 (t, 1H J = 8.2Hz), 4.09 (t, 2H J = 4.3Hz), 3.80 (t, 2H J = 4.3Hz) 2.46 (s, 3H).

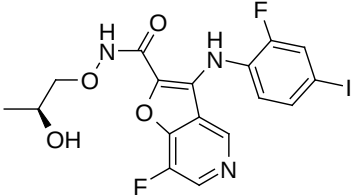
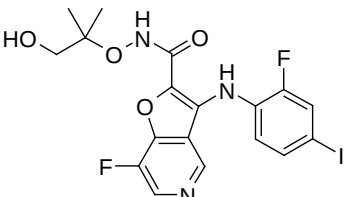
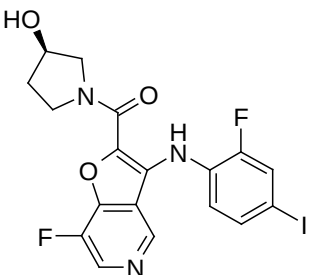
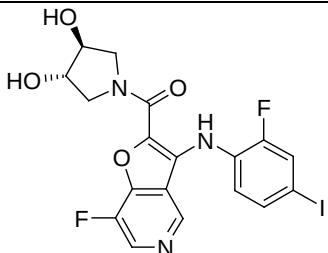
135	 Éster etílico del ácido 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxicarbamoil)-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico	-	-	B	4.43, 546, A	-
136	 Éster etílico del ácido 2-((R)-2,3-dihidroxi-propoxicarbamoil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico	-	G	M	9.16, 560, A	(CD ₃ OD) 1.46 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.72 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 10.1, 5.2Hz), 4.17 (1H, dd, J = 10.1, 3.9Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.88 (1H, t, br), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.6, 1.7Hz), 8.65 (1H, s), 8.98 (1H, s)
137	 (1H-imidazol-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	10	-	I, C ¹ ₁	5.06, 478, A	(DMSO-D ₆) 4.49 (2H, d, J = 5.7Hz), 6.81 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.49 (1H, m), 7.70 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.59 (1H, d, J = 5.8Hz), 9.01 (1H, d, J = 5.8Hz), 11.78 (1H, s, br)
138	 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 7-Cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	G	B, M ¹²	8.85, 522, A	(CD ₃ OD) 3.61 (1H, dd, J = 11.4, 5.3Hz), 3.65 (1H, dd, J = 11.4, 5.1Hz), 3.94 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J = 10.0, 6.8Hz), 4.11 (1H, dd, J = 10.0, 3.5Hz), 7.07 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 8.38 (1H, s), 8.56 (1H, s)

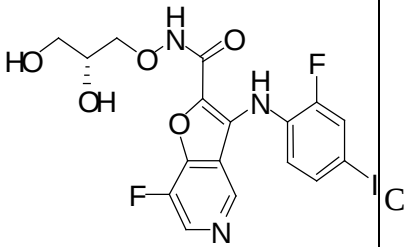
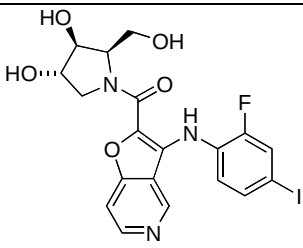
139	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	G	B, M	9.15, 476, A	(CD ₃ OD) 3.79 (2H, m), 4.06 (2H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 10.2, 2.0 Hz), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.8Hz)
140	 (piperidin-3-iloxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	M	H	5.61, 497, A	(DMSO-D ₆) 1.60 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.16 (2H, d, J = 3.6Hz), 4.10 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.49 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 5.8, 1.0Hz), 7.69 (1H, dd, J = 10.7, 2.0Hz), 8.41 (1H, s, br), 8.59 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.0Hz).
141	 ((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	M	H	5.38, 497, A	(DMSO-D ₆) 1.61 (1H, m), 1.90 (2H, m), 2.01 (1H, m), 3.17 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.80 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 11.6, 8.6Hz), 4.02 (1H, dd, J = 11.6, 4.1Hz), 6.94 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.47 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 5.8, 0.9Hz), 7.68 (1H, dd, J = 10.7, 1.9Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.60 (1H, d, J = 0.9 Hz), 10.13 (2H, s, br)
142	 (1H-imidazol-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	¹³	-	C	5.37, 494, A	(DMSO-D ₆) 8.54-8.52 (2H, m), 8.33 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 10.6, 1.8Hz), 7.62 (1H, dd, J = 5.7, 0.9Hz), 7.46-7.43 (1H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 4.86 (2H, s)

143	 [2-(1H-imidazol-4-yl)-etil]-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	10	-	I, C ¹ ₄	5.20, 492, A	(DMSO-D ₆ , TFA-D ₆ añadido) 2.92 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.58 (2H, t, J = 6.8Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.45 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 10.5, 1.8Hz), 8.27 (1H, d, J = 6.9Hz), 8.91 (1H, dd, J = 6.6, 0.9Hz), 9.01 (1H, s), 9.11 (1H, s)
144	 (2-hidroxi-etoxi)-amida-3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-4-metil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	C	B	C	6.05, 472, A	(CD ₃ OD) 8.39 (1H, d, J= 5.9Hz), 7.48 (1H, dd, J= 10.5, 1.8Hz), 7.47 (1H, d, J= 5.9Hz), 7.28 (1H, ddd, J= 8.5, 1.8, 1.0Hz), 6.47 (1H, t, J= 8.5Hz), 4.00 (2H, t, J= 4.5Hz), 3.72 (2H, t, J= 4.5Hz), 2.45 (s, 3H).
145	 Monoformiato de ciclopropilmetil-(2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	-	A, F	11.92, 536, A	(CD ₃ OD) 8.52 (2H, s, br), 7.60 (1H, d, J= 6.0Hz), 7.56 (1H, dd, J= 2.5, 9.0Hz), 7.47 (1H, m), 7.02 (1H, t, J= 8.5Hz), 6.44 (1H, dd, J= 7.0, 14.0Hz), 4.30 (2H, m), 4.18 (1H, dd, J= 2.0, 14.0Hz), 3.96 (1H, dd, J= 2.0, 8.0Hz), 3.95 (2H, m), 3.67 (1H, d, J= 6.5Hz), 1.04 (1H, m), 0.53 (2H, m), 0.34 (2H, m)
146	 Amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-metil sulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	-	C	6.09, 318, A	(DMSO-D ₆) 2.51 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.27 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 5.3Hz), 7.72 (1H, s, br), 7.93 (1H, s, br), 8.28 (1H, s), 8.38 (1H, s, br), 8.55 (1H, s, br)

147	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 4-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	C	A	C	9.42, 492, A	(DMSO-D ₆) 11.95 (1H, bs), 8.38 (1H, d, J= 5.8Hz), 7.76 (1H, br, s), 7.74 (1H, d, J= 5.8), 7.52 (1H, dd, J= 10.9, 2.1Hz), 7.24 (1H, ddd, J= 8.4, 2.1, 1.2Hz), 6.48 (1H, t, J= 8.9Hz), 4.66 (1H, bs), 3.85 (2H, t, J= 5.1Hz), 3.54 (2H, t, J= 5.1Hz).
148	 azetidin-1-il(3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)metanona	-	-	J	4.11, 438.1, D	(DMSO-D ₆) 8.58-8.60 (m, 2H), 8.50-8.52 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 4.45-4.65 (bs, 2H), 4.00-4.20 (bs, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H)
149	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)metanona	-	-	J	3.67, 468.1 D	(DMSO-D ₆) 8.70-8.72 (s, 1H), 8.68-8.70 (d, 1H), 8.52-8.56 (s, 1H), 7.90-7.92 (d, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.48-7.52 m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 2H), 4.28-4.36 (bs, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.76-3.84 (bs, 1H), 3.56-3.60 (d, 2H), 2.78-2.84 (m, 1H)
150	 [7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-il]-((2S,4R)-4-hidroxi-2-hidroximetil-pirolidin-1-il)-metanona	-	-	B ¹⁵	8.82, 516	(CDCl ₃) 1.70 (1H, d, J = 3.62 Hz), 1.92 (1H, m), 2.18 (1H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.29 (2H, m), 4.63 (2H, m), 6.96 (1H, t, J = 8.44 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.46 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.75, 1.86 Hz), 8.39 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.30 Hz), 8.54 (1H, s)

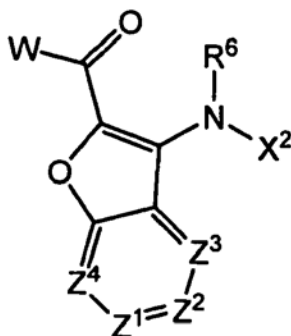
151	 ((S)-pirrolidin-3-iloxi)-amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	D	H	7.17, 517	(DMSO-d ₆): 1.88-1.99 (1H, m), 2.12 (1H, s), 3.11-3.25 (3H, m), 3.34 (1H, d, J = 12.55 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.33 Hz), 6.85 (1H, t, J = 8.78 Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 10.71, 1.94 Hz), 8.21 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, s)
152	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-Cloro-3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	A, MeOH	H	8.84, 412	(DMSO-d ₆): 3.62 (2H, t, J = 4.94 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.97 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.41, 2.09 Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 8.28 (2H, d, J = 14.40 Hz), 8.64 (1H, s)
153	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	B	A, MeOH	H	8.46, 396	(CDCl ₃) 2.51 (3H, s), 3.81-3.85 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 8.32 Hz), 7.88 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.33 Hz), 8.97 (1H, s)
154	 [3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-metil-furo[3,2-c]piridin-2-il]-((2S,4R)-4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona	-	-	A ³	5.82, 511	(CDCl ₃) 1.85-2.07 (2H, m), 2.18 (1H, dd, J = 13.52, 7.59 Hz), 2.47 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J = 11.72, 6.28 Hz), 3.93 (1H, d, J = 11.73 Hz), 4.00-4.09 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 12.12 Hz), 4.57-4.73 (2H, m), 6.95 (1H, t, J = 8.50 Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.54 (1H, s)

155	 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	A	C ¹⁶	C ¹²	9.80, 489 (A)	(CD ₃ OD) 1.18 (3H, d, J = 6.47Hz), 3.79 (1H, dd, J = 10.56, 7.93Hz), 3.93 (1 H, dd, J = 10.56, 3.51Hz), 4.03-4.11 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.56Hz), 7.53 (1 H, ddd, J = 8.39, 1.92, 1.10Hz), 7.61 (1 H, dd, J = 10.20, 1.92Hz), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.79Hz)
156	 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico	-	-	A	10.69, 504 (A)	(DMSO-d ₆) 1.17 (6H, s), 3.24 (2H, s), 4.69 (1H, s), 7.03 (1H, t, J = 8.65Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 10.54, 1.92Hz), 8.35 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.65 (1 H, d, J = 2.57Hz).
157	 [7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	-	-	C ¹⁷	10.2, 486 (A)	(DMSO-d ₆) 1.74-2.06 (2H, m), 3.39-3.65 (2H, m), 3.69-4.02 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.04 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 8.71Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 7.70 (1 H, dd, J = 10.52, 1.92Hz), 8.39 (1 H, d, J = 1.19Hz), 8.64 (1 H, d, J = 2.52Hz), 8.67 (1 H, s)
158	 ((3S,4S)-3,4-Dihidroxi-pirrolidin-1-il)-[7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-il]-metanona	-	-	C ¹⁷	8.75, 502 (A)	(DMSO-d ₆) 3.46 (1 H, m), 3.63 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.90-4.13 (3H, m), 5.24 (2H, m), 7.03 (1H, t, J = 8.67Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.45Hz), 7.70 (1 H, dd, J = 10.44, 1.93Hz), 8.38 (1 H, s), 8.65 (2 H, d, J = 4.31Hz)

159	 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico		B	C	8.49, 506 (A)	(CD ₃ OD) 3.62 (2H, dd, J = 5.11, 3.72Hz), 3.88-3.99 (2H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.56Hz), 7.52 (1H, ddd, J = 8.39, 1.92, 1.10Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.19, 1.91Hz), 8.28 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.77Hz)
160	 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,3S,4S)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona			J	3.33, 514, D	(DMSO-D ₆) 8.79 (bs, 1H), 8.66-8.69 (m, 2H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 3.57-4.10 (m, 10H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de la fórmula I:



I

y solvatos y sales del mismo, en la que:

Z¹ es CR¹;

Z² es CR² o N;

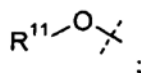
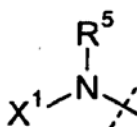
Z³ es CR³ o N;

Z⁴ es CR⁴ o N;

donde uno o dos de Z², Z³, y Z⁴ son N;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)R¹¹, alquilo C₁-C₁₂, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

W es



R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H o alquilo C₁-C₁₂;

X¹ se selecciona entre R¹¹, -OR¹¹, -S(O)R¹¹, y -S(O)₂R¹¹; cuando X¹ es R¹¹ o -OR¹¹, R¹¹ o -OR¹¹ de X¹ y -R⁵ se combinan opcionalmente juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, y R²¹;

X² es arilo

R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo,

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂

m y n se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

Y es independientemente O, NR¹¹, o S;

donde cada uno de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ está opcionalmente independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)R¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)NR¹⁶R¹⁷, y R²¹;

cada R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆),

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂;

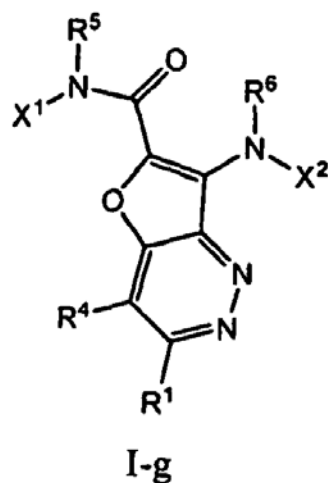
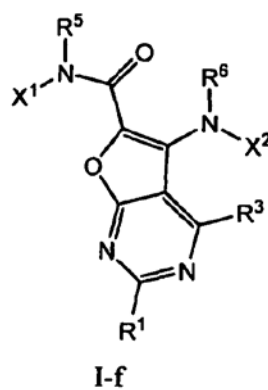
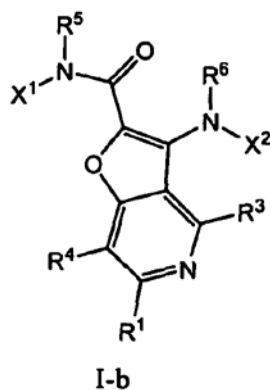
R²¹ es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde cada

miembro de R^{21} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, oxo, CN, $-OCF_3$, CF_3 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-OH$, $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_6),

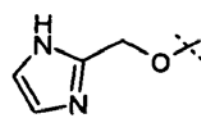
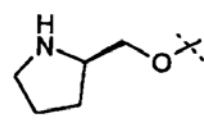
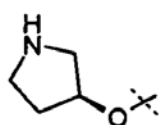
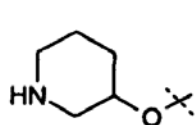
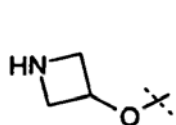
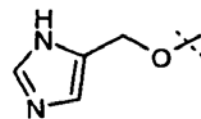
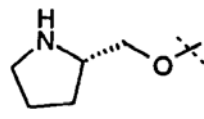
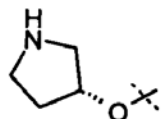
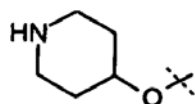
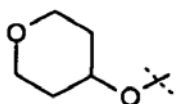
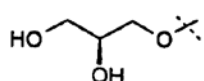
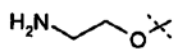
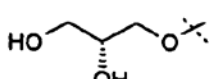
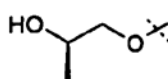
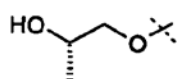
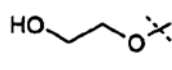
cada Y' es independientemente O, NR^{22} , o S; y

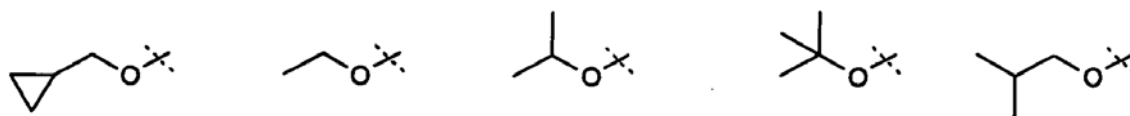
R^{22} es H o alquilo C_1-C_{12} .

2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de las fórmulas I-b, I-f y I-g:

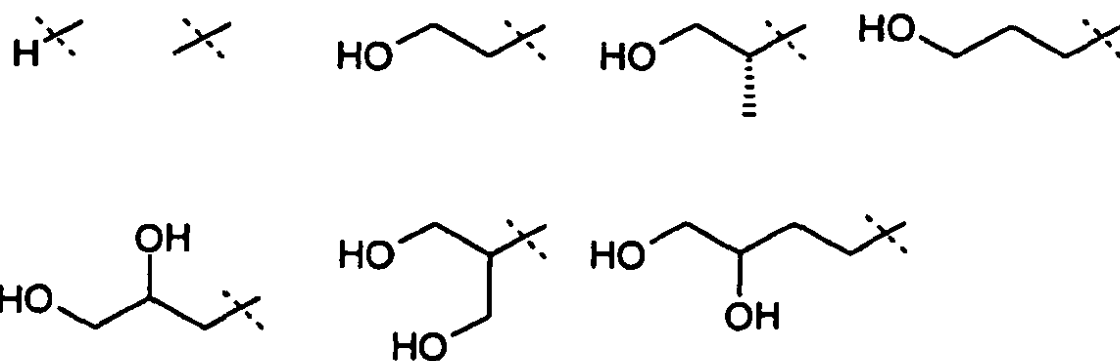


3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que X^1 se selecciona entre:

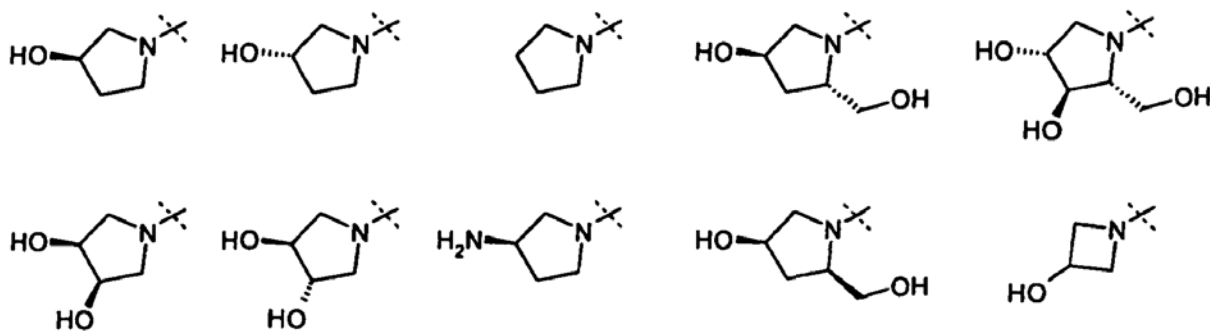




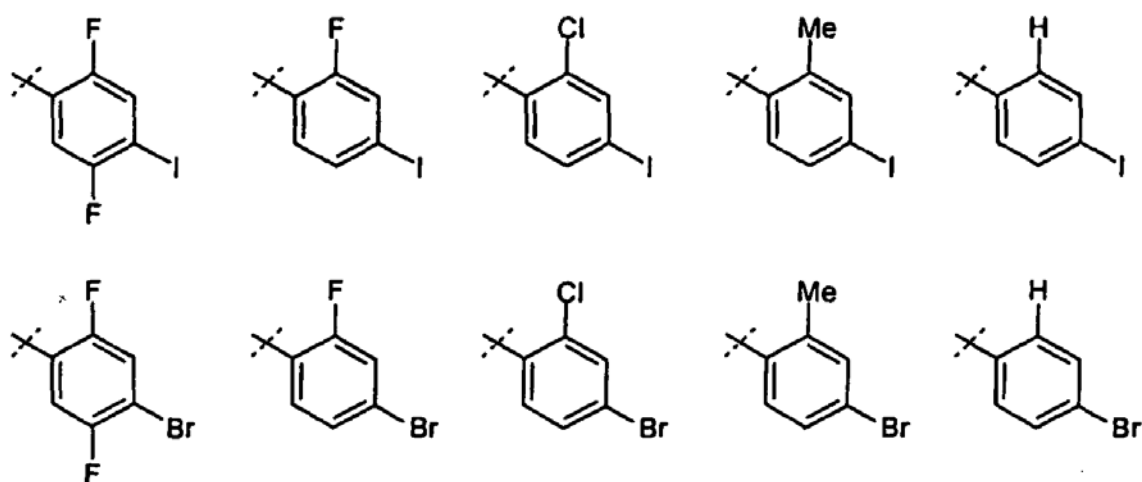
4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que X^1 se selecciona entre:

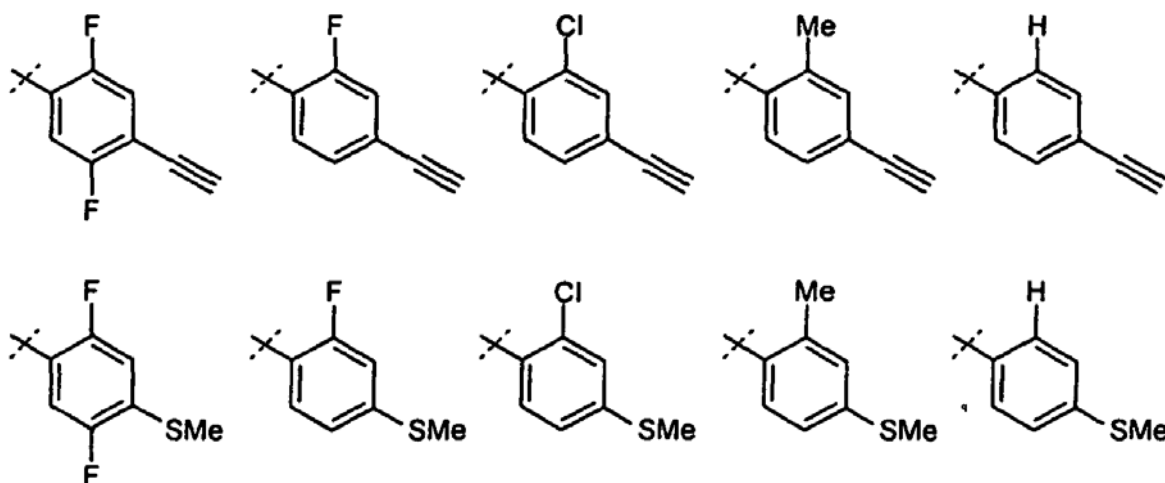


5. Compuesto según la reivindicación 2, en el que X^1 es R^{11} , y R^{11} y R^5 se combinan juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar:



6. Compuesto según la reivindicación 2, en el que X^2 es:





7. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 se selecciona entre H, CH_3 , CF_3 , CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, y Cl.

8. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 se selecciona entre H, CH_3 , F, o CF_3 .

9. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^4 se selecciona entre CF_3 , Br, Cl, CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, y $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R^4 se selecciona entre Cl, Br, Me, Et, F, CHF_2 , CF_3 o $-OH$.

11. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^5 es H o metilo.

12. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^6 es H o metilo.

13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es OR^{11} .

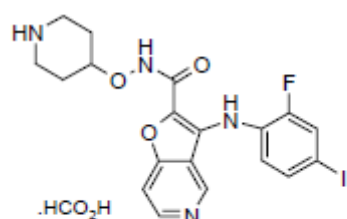
14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que W es OH.

15. Compuesto seleccionado entre

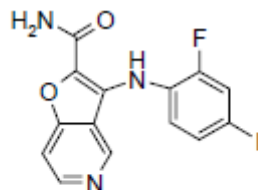
((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(4-etinil-2-fluoro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ciclopropilmetoxi-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 (2-vinilo-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 Éster tert-butilico del ácido 4-[[3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carbonil]amino]oxi-piperidin-1-carboxílico;
 (2-morfolin-4-il-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 7-bromo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
 (1-metilpiperidin-4-il-oxi) amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 (2-dimetilamino-etoxi) amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 (2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-tert-butoxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-il)(1-oxotiazolidin-3-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-il)(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona;
 (3-(2,5-difluoro-4-(4-pirazolil)-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;
 Éster etílico del ácido 2-dimetilcarbamoil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-hidroximetil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-fenoximetil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 sal sódica del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;

- (2-metanosulfonilamino-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 (2-hidroxietoxi)amida del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 (2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-isobutoxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 5 (2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-isopropoxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-benciloxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (2-Fluoro-4-yodo-fenilo amino)-N-(3-hidroxi propoxi)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (2-Fluoro-4-yodo-fenilo amino)-N-[3-(piridin-2-carboxamida)propoxi]furo [3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (2-Fluoro-4-yodo-fenilo amino)-N-[3-(nicotinamida) propoxi] furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 10 (2-Fluoro-4-yodo-fenilo amino)-N-[3-(isonicotinamida)propoxi] furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (2-Fluoro-4-yodo-fenilo amino)-N-propoxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (2-Fluoro-4-yodo-fenilo amino)-N-etoxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-(Benciloxi)-2-metilo propoxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 2-hidroxi-2-metilpropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilo amino)furo [3,2-c]piridin-2-carboxilato;
 15 N-(2-hidroxietoxi)-3-(4-bromo-2-fluorofenilo amino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (2-hidroxi-1-metil-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilo amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 (2-hidroxipropoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilo amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 (2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 N-[3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilo amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carbonil]-metanosulfonamida;
 20 (2-piperidin-1-iletoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilo amino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilo amino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((3S,4S)-3,4-dihidroxi pirrolidin-1-il)metanona;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxi-propil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-metoxietil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 25 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-isopropilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 30 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(1,3-dihidroxi-propan-2-il)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)(tiatzolidin-3-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)((S)-3-hidroxi pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(4-bromo-2,5-difluorofenilo amino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(4-bromo-2-fluorofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona;
 35 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)((3S,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-aminopirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)metanona;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-((S)-1-hidroxi-propan-2-il)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)(2-(tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)metanona;
 40 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)(3-(metilo sulfonil)pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)(2-(hidroxi metil)piperidin-1-il)metanona;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 45 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N,N-dimetilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-((R)-1-hidroxi-propan-2-il)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)(3-(hidroxi metil)piperidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)((R)-2-(hidroxi metil)pirrolidin-1-il)metanona;
 50 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)(4-hidroxi piperidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-il)(morfolino) metanona;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-metilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 55 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3,4-dihidroxibutil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-((S)-3,4-dihidroxibutil)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-isopentilfuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-feniloxifuro[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 60 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-iloxi)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-((piridin-2-il)metoxi)3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)furo [3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-Feniletoxi)3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 65 ((R)-2-hidroxipropoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
 ((S)-2-hidroxipropoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;

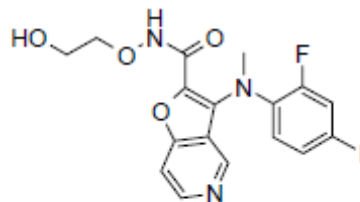
(3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,4R)-3-amino-4-hidroxi-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)(3-hidroxi-azetidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,3R)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il) ((2R,3R,4R)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,4R)-4-amino-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)metanona;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxi-3-propil)-N-metil furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(1H-pirazol-3-il)furo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,3S)-3-hidroxi-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino) furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,3R, 4S)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona;
 azetidin-1-il(3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)metanona;
 (3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)furo[3,2-c]piridin-2-il)((2R,3S,4S)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona;



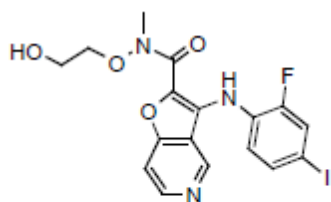
Sal mono formiato de (piperidin-4-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



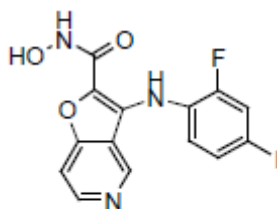
Amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



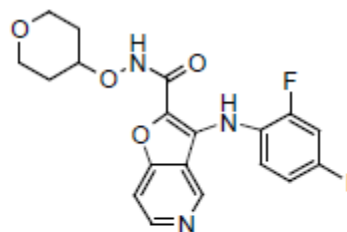
(2-hidroxi-etoxi) amida del ácido 3-[(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-metil-amino]-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



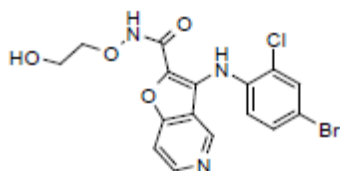
(2-hidroxi-etoxi)-metil amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



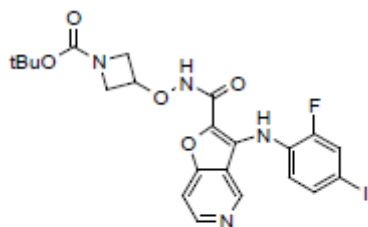
hidroxiamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



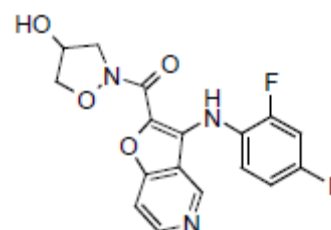
(tetrahidro-piran-4-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



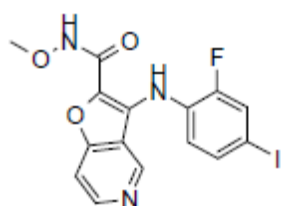
(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



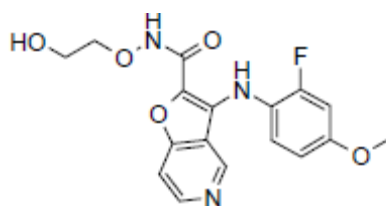
Éster tert-butilico del ácido 3-[(3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxil)-amino]-azetidin-1-carboxílico



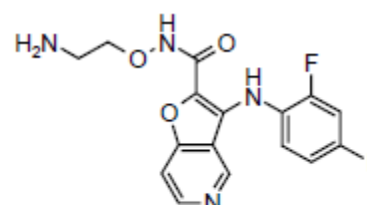
[3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-il]-(4-hidroxi-isoxazolidin-2-il)-metanona



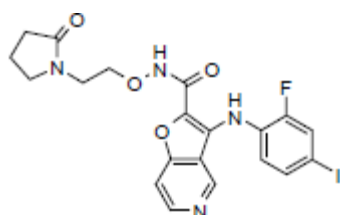
metoxiamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



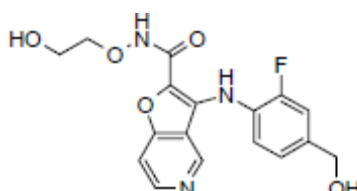
(2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



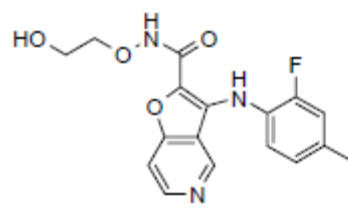
(2-amino-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



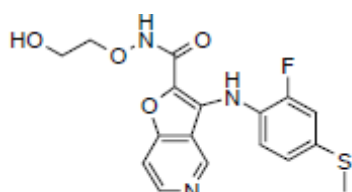
[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



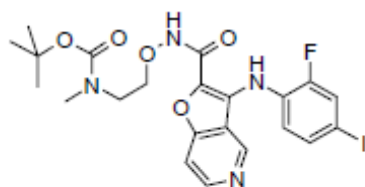
(2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-hidroximetil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



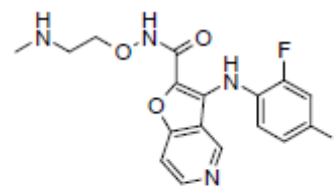
(2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



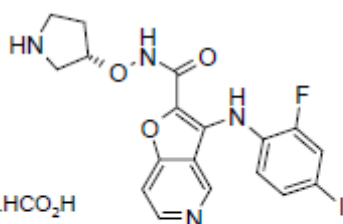
(2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



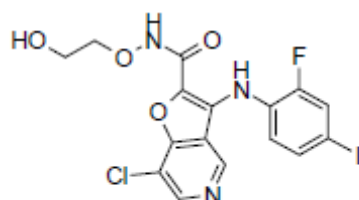
Éster tert-butílico del ácido (2-[(3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carbonil]-aminooxi-etil)-metil-carbámico



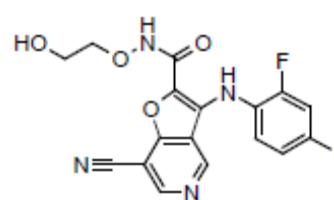
(2-metilamino-etoxi)amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



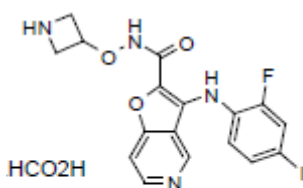
Sal de mono formiato de ((S)-pirrolidin-3-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



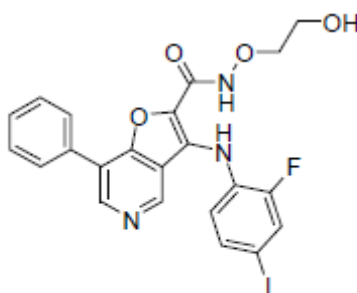
(2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



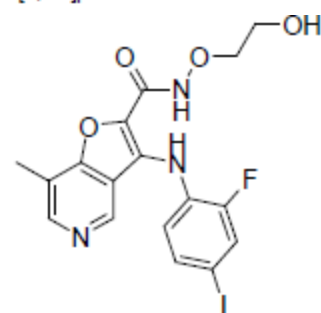
(2-hidroxi-etoxi)amida del ácido 7-ciano-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



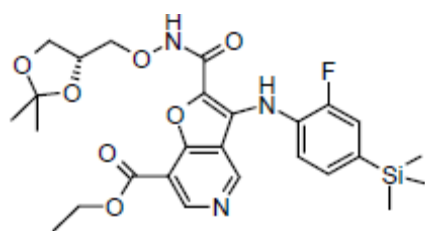
Sal de mono formiato de (azetidin-3-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



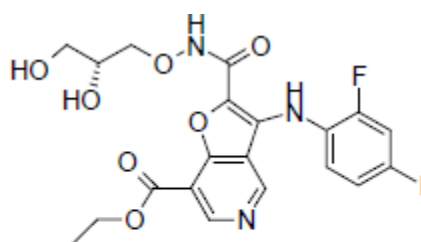
(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-fenil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



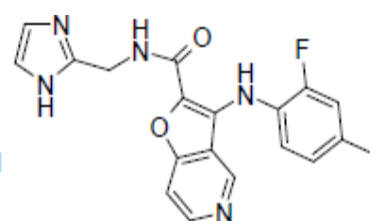
(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-7-metil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



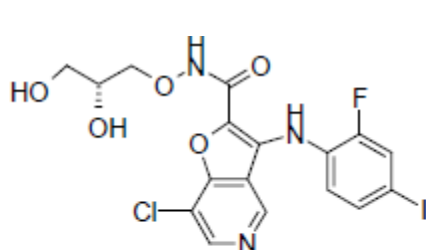
Éster etílico del ácido 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxicarbamoil)-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico



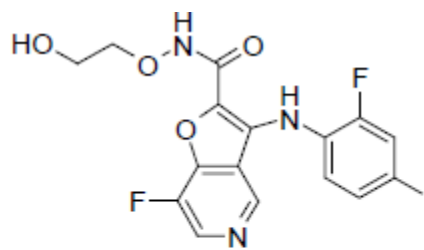
Éster etílico del ácido 2-((R)-2,3-dihidroxi-propoxicarbamoil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico



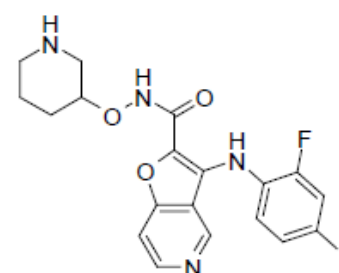
(1H-imidazol-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



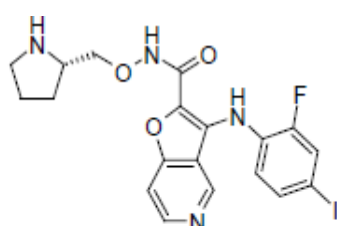
((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 7-Cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



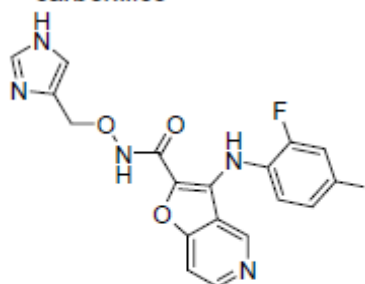
(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



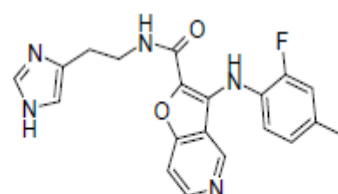
(piperidin-3-iloxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



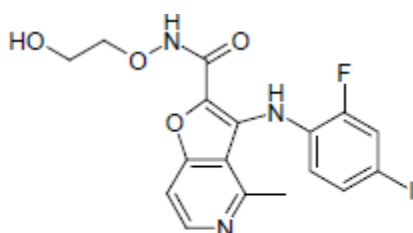
((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



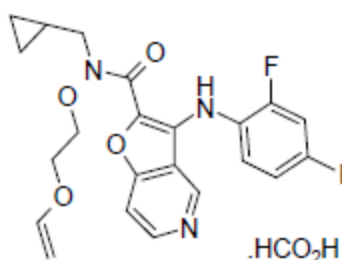
(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



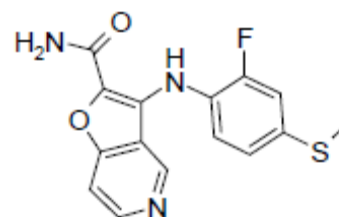
[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



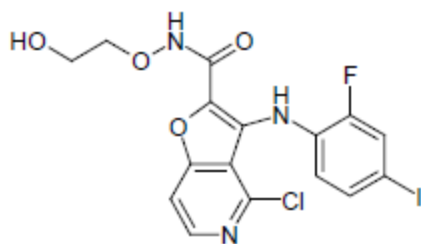
(2-hidroxi-etoxi)-amida-3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-4-metil-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



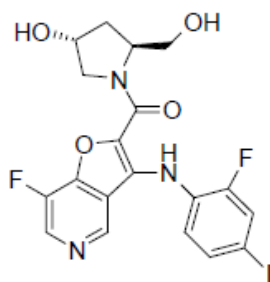
Monoformiato de ciclopropilmetil-(2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



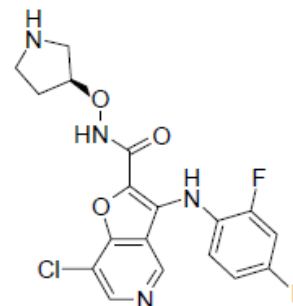
Amida del ácido 3-(2-Fluoro-4-metil sulfanil-fenilamino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



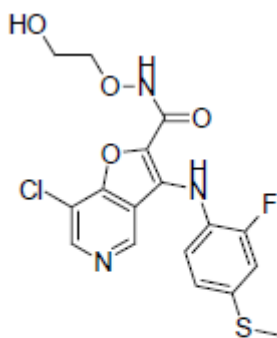
(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 4-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



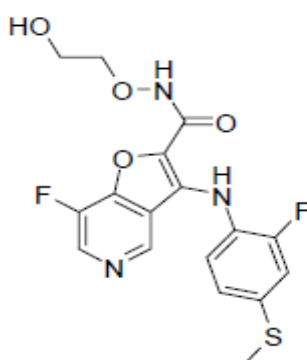
[7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-il]-((2S,4R)-4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona



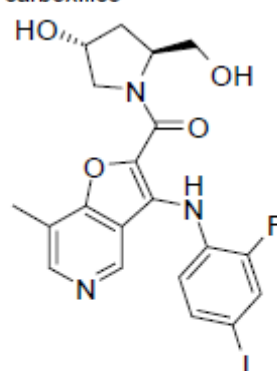
((S)-pirrolidin-3-iloxi)-amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



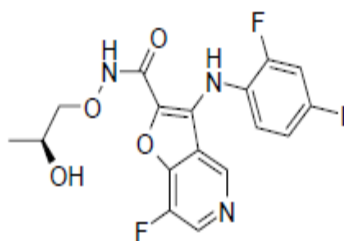
(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-Cloro-3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



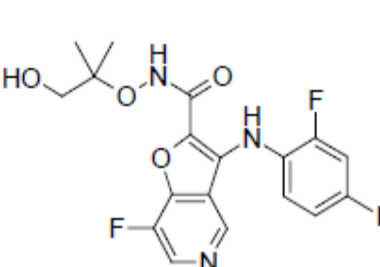
(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



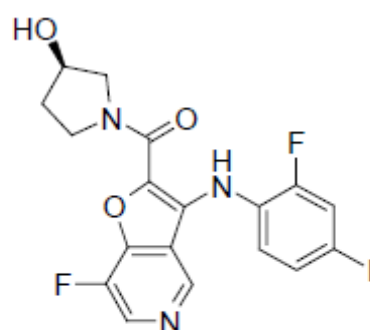
[3-(2-Fluoro-4-yodo-fenil amino)-7-metil-furo[3,2-c]piridin-2-il]-((2S,4R)-4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona



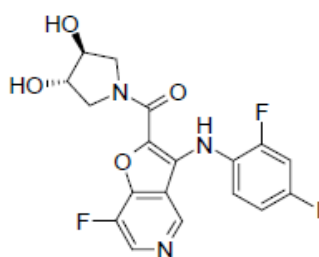
((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



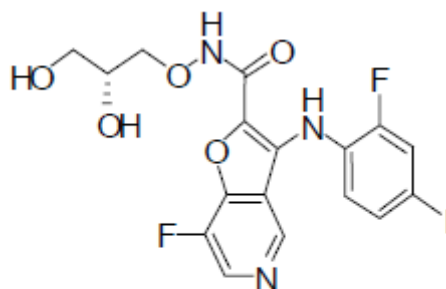
(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



[7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona



((3S,4S)-3,4-Dihidroxi-pirrolidin-1-il)-[7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-furo[3,2-c]piridin-2-il]-metanona



((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido
7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-
furo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, que comprende además un segundo agente quimioterapéutico o un segundo agente antiinflamatorio.

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para utilizar en un método de tratamiento, en el que el método es para inhibir el crecimiento anormal de células o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

19. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y opcionalmente un segundo agente quimioterapéutico, en la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento anormal de células o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para utilizar en un método de tratamiento, en el que el método es para tratar una enfermedad inflamatoria en un mamífero.

21. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y opcionalmente un segundo agente antiinflamatorio, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria en un mamífero.

22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para utilizar en un método de tratamiento, en el que el método es para tratar una enfermedad autoinmune, trastorno destructor de huesos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica, enfermedad neurodegenerativa, pancreatitis o enfermedad renal en un mamífero.

23. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y opcionalmente un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune, trastorno destructor de huesos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica, enfermedad neurodegenerativa, pancreatitis o enfermedad renal en un mamífero.

24. Utilización según la reivindicación 19, 21 ó 23, en la que dicho segundo agente quimioterapéutico o antiinflamatorio es para la administración secuencial o consecutiva a dicho mamífero.