

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 024**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/048** (2006.01)

**A61K 31/4355** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2009 E 09709265 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2265616**

54 Título: **Furo y tieno[3,2-c]piridinas**

30 Prioridad:

**06.02.2008 US 63800 P**  
**03.12.2008 US 119553 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.03.2014**

73 Titular/es:

**OSI PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)**  
**1 Bioscience Park Drive**  
**Farmingdale, NY 11735, US**

72 Inventor/es:

**MULVIHILL, MARK J.;**  
**WANG, JING;**  
**CHEN, XIN;**  
**WANG, TI;**  
**LI, AN-HU;**  
**STEINIG, ARNO G.;**  
**KLEINBERG, ANDREW;**  
**WENG, QINGHUA;**  
**DONG, HANQING y**  
**JIN, MEIZHONG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 451 024 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Furo y tieno[3,2-c]piridinas

**Antecedentes**

5 La presente invención se refiere a compuestos de furo[3,2-c]piridina y tieno[3,2-c]piridina, sus sales, composiciones, y usos terapéuticos, en particular, a compuestos que inhiben la actividad de enzimas tirosina quinasa en animales, incluyendo seres humanos, para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades y afecciones tales como cáncer.

10 RON (*recepteur d'origine nantais*, receptor de Nantes) es una tirosina quinasa receptora que es parte de la familia de protooncogenes MET. Se activa por unión a su ligando natural MSP y señala a través de las rutas PI3K y MAPK. RON se puede desregular en cáncer mediante mecanismos tales como la sobreexpresión del receptor y/o la presencia de variantes de empalme constitutivamente activas. Se ha mostrado que la inhibición de RON conduce a una disminución en la proliferación, inducción de apoptosis y afecta a la metástasis celular. La sobreexpresión de RON se observa en diversos cánceres humanos y exhibe un aumento de expresión con el desarrollo de la enfermedad.

15 MET es una tirosina quinasa receptora que es una proteína heterodimérica que comprende una subunidad  $\alpha$  de 50 kDa y una subunidad  $\beta$  de 145 kDa (Maggiara y col., J. Cell Physiol., 173:183-186, 1997). Se activa por unión a su ligando natural HGF (factor de crecimiento de hepatocitos, también conocido como factor de dispersión) y señala a través de las rutas PI3K y MAPK. MET se puede desregular en cáncer mediante mecanismos tales como activación de HGF autocrina/paracrina, sobreexpresión del receptor, y/o presencia de mutaciones activantes. Se ha observado  
20 una expresión considerable de MET en diversos tumores humanos, tales como los de colon, pulmón, próstata (incluyendo metástasis ósea), gástrico, renal, HCC, ovario, mama, ESCC, y melanoma (Maulik y col., Cytokine & Growth Factor Reviews 13:41-59, 2002). MET también está implicado en aterosclerosis y fibrosis pulmonar. La inhibición de MET puede causar una disminución de la motilidad, proliferación y metástasis celulares, como se ha revisado, por ejemplo, en Chemical & Engineering News 2007, 85 (34), 15-23.

25 A medida que los cánceres humanos progresan a un estado metastásico más invasivo, se observan múltiples programas de señalización que regulan los programas celulares de supervivencia y migración dependiendo del contexto de la célula y el tejido (Gupta y Massague, 2006). Datos recientes ponen de relieve la transdiferenciación de células epiteliales cancerígenas a un estado de tipo más mesenquimal, un proceso que se asemeja a la transición epitelial-mesenquimal (EMT); (Oft y col., 1996; Perl y col., 1998), para facilitar la invasión y metástasis celulares  
30 (Brabletz y col., 2005; Christofori, 2006). Se cree que a través de transiciones de tipo EMT las células tumorales de tipo mesenquimal ganan capacidad migratoria a costa de potencial proliferativo. Se ha postulado que una transición mesenquimal-epitelial (MET) regenera un estado más proliferativo y permite que se formen macrometástasis que se asemejan al tumor primario en lugares distantes (Thiery, 2002). Se ha observado que las quinastas MET y RON desempeñan un papel en el proceso EMT (Camp y col., 2007; Grottegut y col., 2006; Wang y col., 2004).

35 Por lo tanto, es deseable identificar compuestos que inhiben RON y/o su familia MET relacionada para su uso en enfermedades proliferativas, tales como, pero no limitadas a, cáncer.

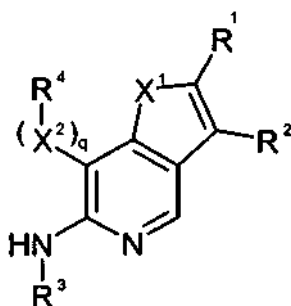
40 Se ha documentado que RON y MET pueden formar heterodímeros *in vitro* y señalar a través de tales dímeros RON-MET. Dado que se ha observado la expresión conjunta de RON y MET en el cáncer, tal "diafonía" puede contribuir al crecimiento tumoral. Por lo tanto, es especialmente deseable identificar compuestos que inhiban tanto RON como MET.

Existe la continua necesidad de mejorar compuestos farmacéuticos anticancerígenos con una mejor selectividad o potencia, toxicidad reducida, o menores efectos secundarios.

Los documentos de Patente WO 03/059913, WO 2007/027855 y WO2007/124181 se refieren a derivados de furo[3,2-c]piridina o tieno[3,2-c]piridina y a su uso como inhibidores de tirosina quinasa.

45 **Sumario**

En algunos aspectos, la presente invención se refiere a compuestos de furo[3,2-c]piridina y tieno[3,2-c]piridina que tienen la estructura de Fórmula I, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I

en la que R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> son sustituyentes opcionales; X<sup>1</sup> es O o S; (X<sup>2</sup>)<sub>q</sub> es O.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son ambos H; X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son ambos O; q es 1; R<sup>2</sup> es arilo, heterociclilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R<sup>4</sup> es aril-alquilo opcionalmente sustituido.

5 Los compuestos de la invención son inhibidores de quinasas tales como RON y/o MET, incluyendo doble inhibición.

En algunos aspectos, la invención incluye la preparación de los compuestos, y de los compuestos intermedios asociados.

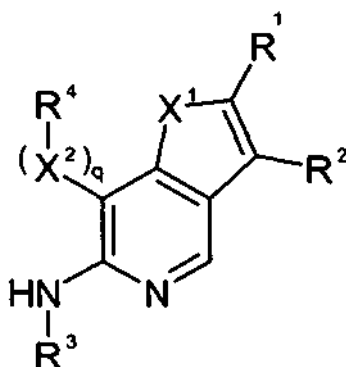
En algunos aspectos, la invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

10 En algunos aspectos, la invención incluye el tratamiento de una enfermedad con los compuestos y composiciones, incluyendo trastornos hiperproliferativos, cánceres, cánceres mesenquimales, cánceres mediados al menos en parte por MET y/o RON, y cánceres en los que es deseable la inhibición de EMT.

### Descripción detallada

#### COMPUESTOS

15 En algunos aspectos, la presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula I:



I

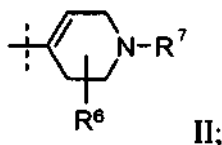
en la que:

X<sup>1</sup> es O o S;

X<sup>2</sup> es O;

20 R<sup>1</sup> es H, halo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>0-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>1</sup> independientes;

25 R<sup>2</sup> es H, halo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>0-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>2</sup> independientes; o R<sup>2</sup> es tetrahidropiridinilo, que es una estructura de Fórmula II:



R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-12</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, arilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilcicloalquilo C<sub>3-12</sub> o heteroarilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>3</sup> independientes;

o R<sup>4</sup> es -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>n</sub>A<sup>1</sup>;

A<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más G<sup>4</sup> independientes;

R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-O-alquilo C<sub>2-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>2-12</sub>, (alquil C<sub>0-12</sub>)(alquil C<sub>0-12</sub>)N-alquilo C<sub>2-12</sub>, alquenil C<sub>2-12</sub>alquilo C<sub>1-12</sub> o alquinil C<sub>2-12</sub>alquilo C<sub>1-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>5</sup> independientes;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>0-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-O-alquilo C<sub>1-12</sub>, (alquil C<sub>1-12</sub>)(alquil C<sub>0-12</sub>)N-alquilo C<sub>1-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquenil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>1-12</sub> o heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>6</sup> independientes;

o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-12 miembros, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>7</sup> independientes y dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>0-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-O-alquilo C<sub>1-12</sub>, (alquil C<sub>1-12</sub>)(alquil C<sub>0-12</sub>)N-alquilo C<sub>1-12</sub> o alquil C<sub>1-12</sub>-S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>1-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>8</sup> independientes;

R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>0-12</sub>, R<sup>8</sup>O-alquilo C<sub>2-12</sub>, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-alquilo C<sub>2-12</sub>, R<sup>8</sup>S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquenil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>1-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquenil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquenil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, R<sup>8</sup>O-alquil C<sub>0-12</sub>C(O)-, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-alquil C<sub>0-12</sub>C(O)-, R<sup>8</sup>S(O)<sub>m</sub>alquil C<sub>0-12</sub>C(O)-, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o -C(S)OR<sup>8</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>9</sup> independientes;

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup>, G<sup>5</sup>, G<sup>6</sup>, G<sup>7</sup>, G<sup>8</sup>, y G<sup>9</sup> se selecciona cada uno independientemente entre H, halo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>0-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, -OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)-C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>S(O)R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -NR<sup>16</sup>S(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q<sup>1</sup> independientes;

Q<sup>1</sup> se selecciona entre H, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -C(O)-C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -C(O)-C(O)OR<sup>17</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>17</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>17</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>c</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>17</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>17</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>17</sup>, -NR<sup>21</sup>C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> o -NR<sup>21</sup>S(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q<sup>2</sup> independientes;

Q<sup>2</sup> se selecciona entre H, halo, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>m</sub>H, alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> o heteroarilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, -NH, o alquilo C<sub>1-10</sub> que puede estar parcial o totalmente halogenado, o -O-alquilo C<sub>1-10</sub> que puede estar parcial o totalmente halogenado, independientes;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup> se selecciona cada uno independientemente entre sustituyentes H, alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, o heteroarilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>;

-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> y -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> son cada uno independientemente una estructura lineal; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup>, respectivamente, se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo

5 saturado o insaturado de 3-12 miembros, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>; -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o -CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> es cada uno independientemente una estructura lineal; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup>, respectivamente, se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-12 miembros, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>; cada q es independientemente 0 o 1; cada n es independientemente 0-7; cada m es independientemente 0-2.

En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que X<sup>1</sup> es O.

10 En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

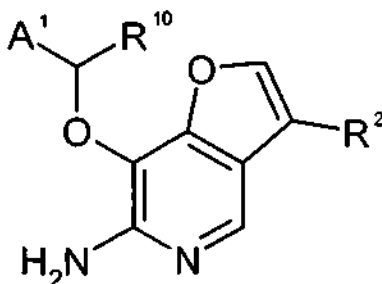
En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que (X<sup>2</sup>)<sub>q</sub> es O.

15 En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que R<sup>4</sup> es -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>n</sub>A<sup>1</sup>.

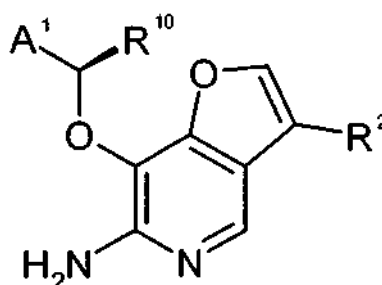
20 En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que X<sup>1</sup> es O, (X<sup>2</sup>)<sub>q</sub> es O y R<sup>4</sup> es -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>n</sub>A<sup>1</sup>. Más específicamente, R<sup>3</sup> puede ser hidrógeno. Más específicamente, R<sup>1</sup> puede ser hidrógeno.

En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que el compuesto tiene la Fórmula Ia:



Ia.

25 En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que el compuesto tiene la Fórmula Ib:



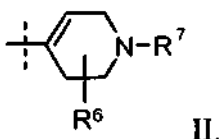
Ib.

En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que A<sup>1</sup> es arilo que además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>4</sup> independientes.

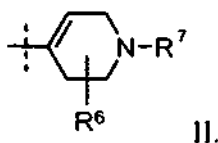
En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que  $R^{10}$  es H, alquilo  $C_{0-12}$ , alquil  $C_{0-12}$ -O-alquilo  $C_{1-12}$ , (alquil  $C_{0-12}$ )(alquil  $C_{0-12}$ )N-alquilo  $C_{1-12}$ , alquil  $C_{0-12}$ -S(O) $_m$ -alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{0-12}$ , cicloalqueniil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{1-12}$ , o heterocicloalquil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{0-12}$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^6$  independientes.

En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que  $R^2$  es arilalquilo  $C_{0-12}$  o heteroarilalquilo  $C_{0-12}$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^2$  independientes.

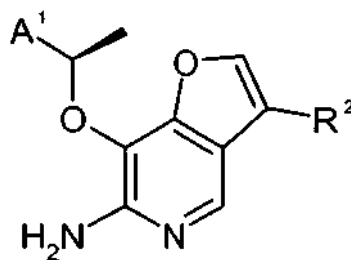
En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que  $R^2$  es una estructura de Fórmula II



En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que  $A^1$  es arilo que además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^4$  independientes;  $R^{10}$  es H o alquilo  $C_{0-12}$  que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^6$  independientes; y  $R^2$  es arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^2$  independientes, o  $R^2$  es una estructura de Fórmula II

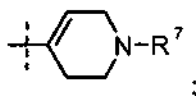


En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula:



en la que:

$R^2$  es



$R^7$  es alquilo  $C_{0-6}$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes  $G^9$  independientes;

$G^9$  se selecciona entre alquilo  $C_{0-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-S(O)_mR^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^{12}C(O)R^b$ ,  $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)R^b$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{12}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}R^{13}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{12}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_mR^{12}$ ,  $-NR^{16}C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{16}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ , o  $-NR^{16}S(O)NR^{12}R^{13}$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2  $Q^1$ ;

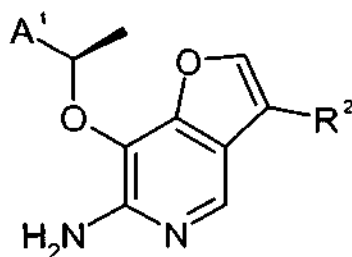
cada  $Q^1$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{0-6}$ , arilalquilo  $C_{0-6}$ , heteroarilalquilo  $C_{0-6}$ , cicloalquil  $C_{3-6}$ alquilo  $C_{0-6}$ , heterocicloalquil  $C_{3-6}$ alquilo  $C_{0-6}$ , o  $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}R^{13}$ ;

cada  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , y  $R^b$  es independientemente alquilo  $C_{0-6}$ ;  $-NR^{12}R^{13}$  es independientemente una estructura lineal; o  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un

anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>; -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> es una estructura lineal; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se pueden tomar junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>;

5 cada n es independientemente 0-6; cada m es independientemente 0-2; y A<sup>1</sup> es fenilo que está opcionalmente sustituido con 3-4 sustituyentes en orto o meta seleccionados cada uno independientemente entre Br, Cl, F, o metoxi.

En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula:



10 en la que:

R<sup>2</sup> es fenilo o piridilo cada uno opcionalmente sustituido con G<sup>2</sup>;

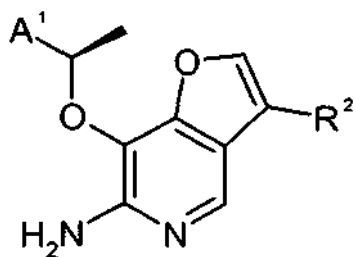
G<sup>2</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>0-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)-C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>16</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, o -NR<sup>16</sup>S(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 Q<sup>1</sup>;

15 cada Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>0-6</sub>, arilalquilo C<sub>0-6</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>alquilo C<sub>0-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-6</sub>alquilo C<sub>0-6</sub>, o -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

20 cada R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, y R<sup>b</sup> es independientemente alquilo C<sub>0-6</sub>; -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> es independientemente una estructura lineal; o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>;

25 cada n es independientemente 0-6; cada m es independientemente 0-2; y A<sup>1</sup> es fenilo que está opcionalmente sustituido con 3-4 sustituyentes en orto o meta seleccionados cada uno independientemente entre Br, Cl, F, o metoxi.

En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula:



30 en la que:

R<sup>2</sup> es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con G<sup>2</sup>;

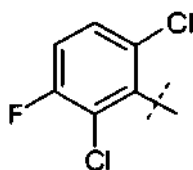
G<sup>2</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>0-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)-C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, o -NR<sup>16</sup>S(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 Q<sup>1</sup>;

35 cada Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>0-6</sub>, arilalquilo C<sub>0-6</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>alquilo C<sub>0-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-6</sub>alquilo C<sub>0-6</sub>, o -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

cada R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, y R<sup>b</sup> es independientemente alquilo C<sub>0-6</sub>; -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> es independientemente una

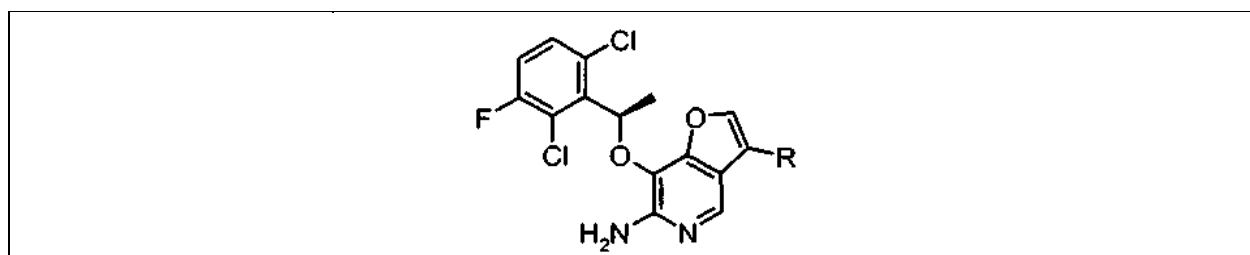
estructura lineal; o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>; -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> es una estructura lineal; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se pueden tomar junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>; cada n es independientemente 0-6; cada m es independientemente 0-2; y A<sup>1</sup> es fenilo que está opcionalmente sustituido con 3-4 sustituyentes en orto o meta seleccionados cada uno independientemente entre Br, Cl, F, o metoxi.

En algunos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o sal de Fórmula I como se ha definido anteriormente, en la que A<sup>1</sup> es:



En algunos aspectos de la invención, el compuesto o la sal del mismo se selecciona entre cualquiera de los ejemplos en el presente documento.

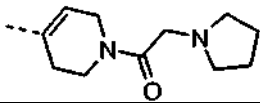
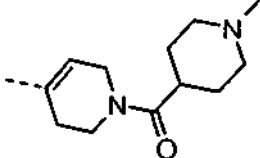
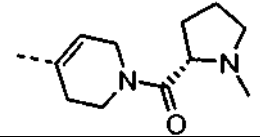
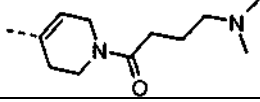
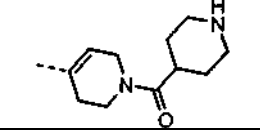
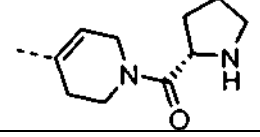
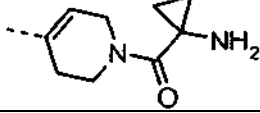
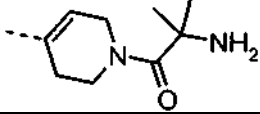
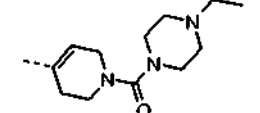
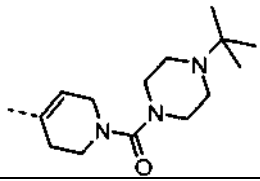
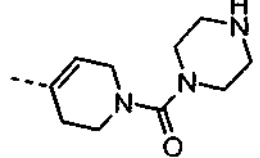
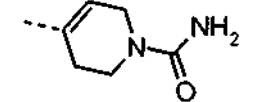
En algunos aspectos, el compuesto se selecciona entre:



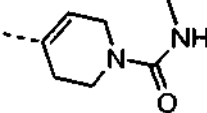
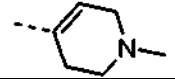
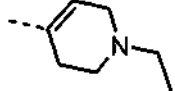
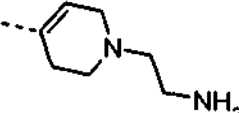
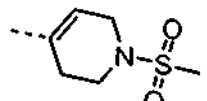
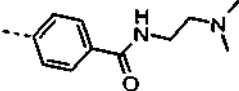
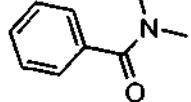
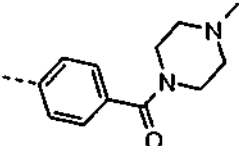
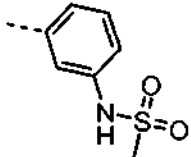
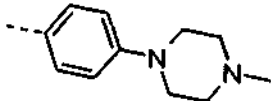
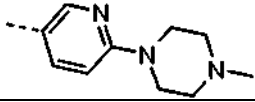
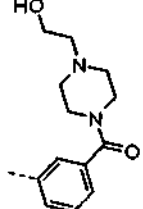
R	Nombre
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	1-(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-dimetilaminoetana
	4-(6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carbaldehído
	1-(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etana



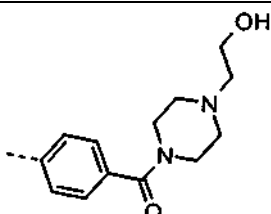
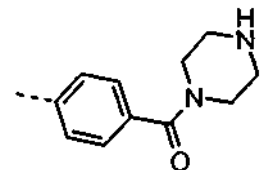
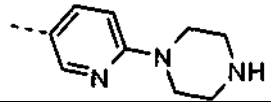
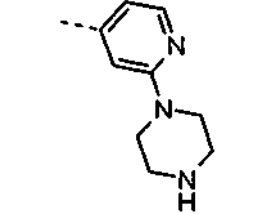
(continuación)

R	Nombre
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-pirrolidin-1-iletanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-4-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(( <i>S</i> )-1-metilpirrolidin-2-il)-metanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-4-dimetilaminobutan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperidin-4-ilmetanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-( <i>S</i> )-pirrolidin-2-ilmetanona
	(1-Aminociclopropil)-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-metanona
	2-Amino-1-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4- <i>terc</i> -butilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperazin-1-ilmetanona
	Amida del ácido 4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico

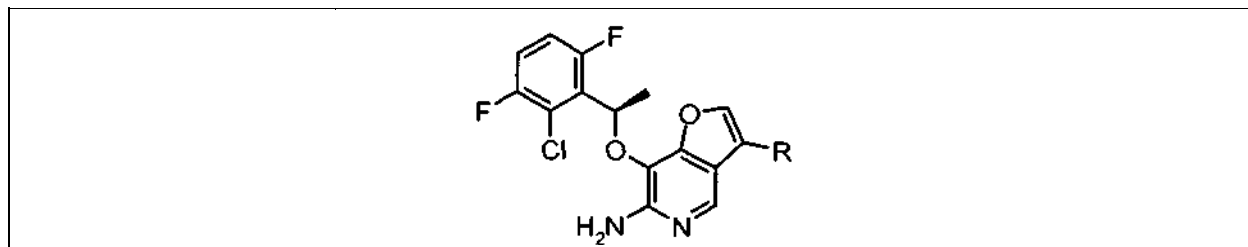
(continuación)

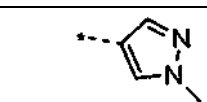
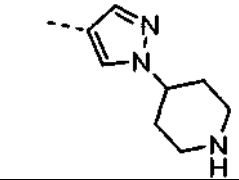

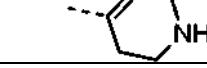
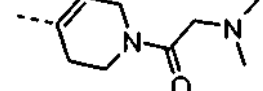
R	Nombre
	Metilamida del ácido 4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	3-[1-(2-Aminoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metanosulfonyl-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-N-(2-dimetilaminoetil)benzamida
	4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-N,N-dimetilbenzamida
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona
	N-(3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	(3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il)metanona

(continuación)

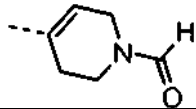
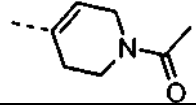
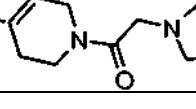
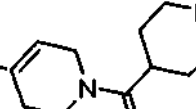
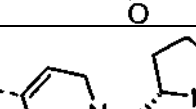
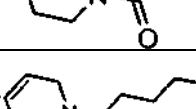
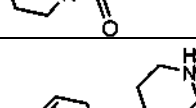
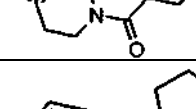
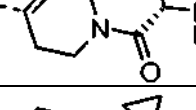
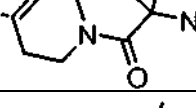
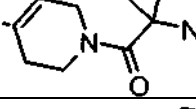
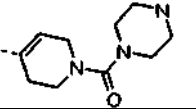
R	Nombre
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)piperazin-1-ilmetanona
	7-[( <i>R</i> )-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina, o
	7-[( <i>R</i> )-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina.

En algunos aspectos, el compuesto se selecciona entre:

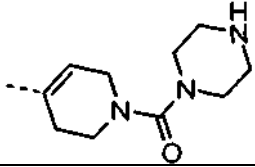
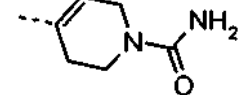
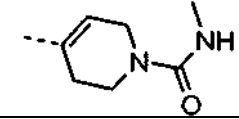
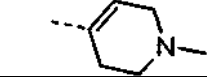
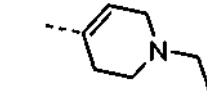
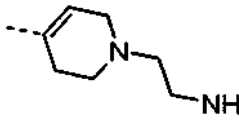
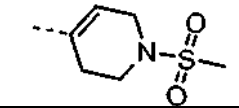
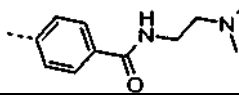
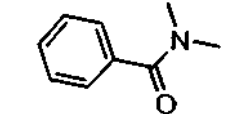
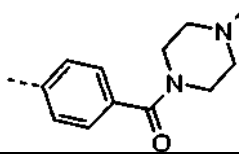
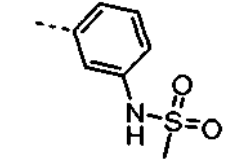
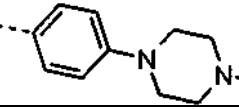
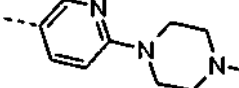


R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-dimetilaminoetanona

(continuación)

R	Nombre
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carbaldehído
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-etanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-pirrolidin-1-iletanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-4-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(( <i>S</i> )-1-metilpirrolidin-2-il)-metanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-4-dimetilaminobutan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperidin-4-ilmetanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-( <i>S</i> )-pirrolidin-2-ilmetanona
	(1-Aminociclopropil)-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-metanona
	2-Amino-1-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4- <i>terc</i> -butilpiperazin-1-il)-metanona

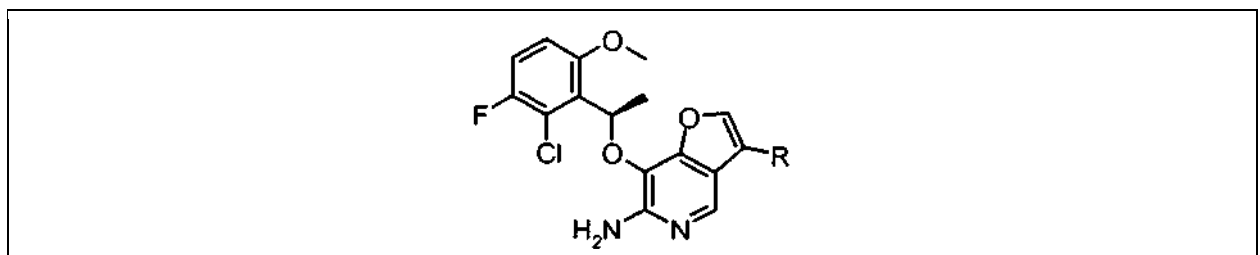
(continuación)

R	Nombre
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperazin-1-ilmetanona
	Amida del ácido 4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	Metilamida del ácido 4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	3-[1-(2-Aminoetil)-1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-il]-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N</i> -(2-dimetilaminoetil)benzamida
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona
	<i>N</i> -(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina

(continuación)

R	Nombre
	(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)piperazin-1-ilmetanona
	7-[( <i>R</i> )-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina, o
	7-[( <i>R</i> )-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina.

En algunos aspectos, el compuesto se selecciona entre:

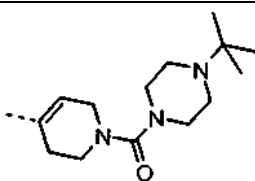
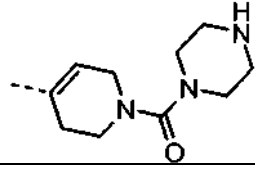
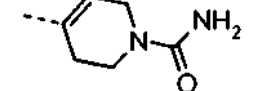
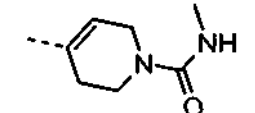
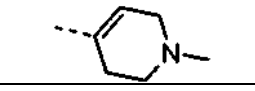
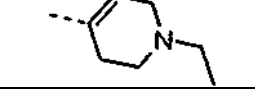
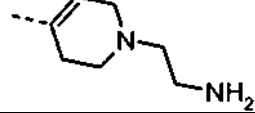
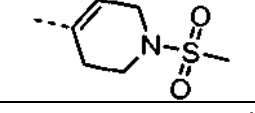
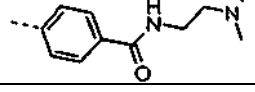
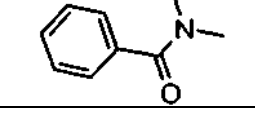
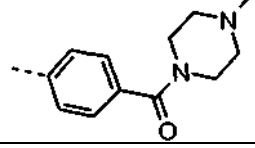
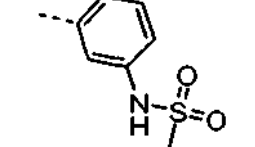
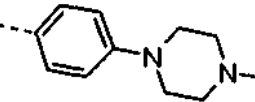


R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina

(continuación)

R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-dimetilaminoetanona
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carbaldehído
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-etanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-pirrolidin-1-iletanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-4-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(( <i>S</i> )-1-metilpirrolidin-2-il)-metanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-4-dimetilaminobutan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperidin-4-ilmetanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(S)-pirrolidin-2-ilmetanona
	(1-Aminociclopropil)-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-metanona
	2-Amino-1-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona

(continuación)

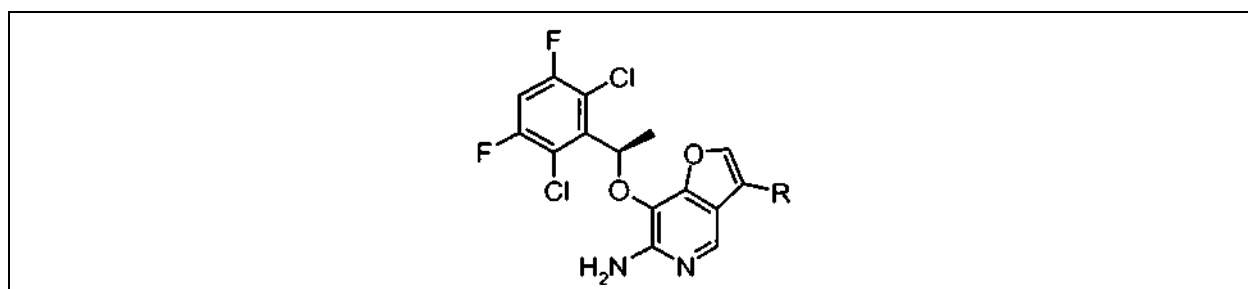
R	Nombre
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4- <i>terc</i> -butilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperazin-1-ilmetanona
	Amida del ácido 4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	Metilamida del ácido 4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	3-[1-(2-Aminoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1-metanosulfonyl-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N</i> -(2-dimetilaminoetil)benzamida
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-7-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona
	<i>N</i> -(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina



(continuación)

R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)piperazin-1-ilmetanona
	7-[( <i>R</i> )-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina, o
	7-[( <i>R</i> )-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina.

En algunos aspectos, el compuesto se selecciona entre:



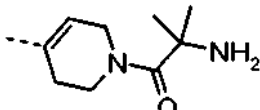
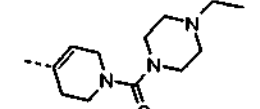
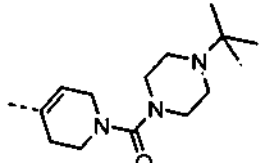
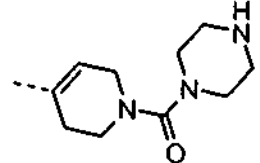
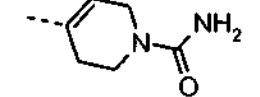
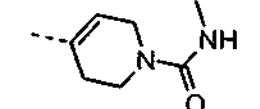
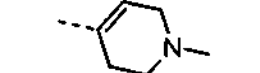
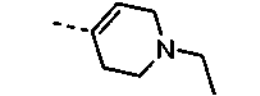
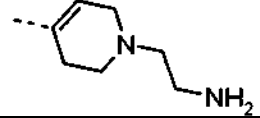
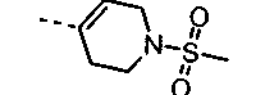
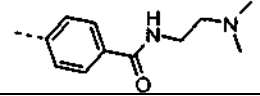
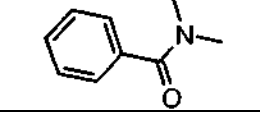
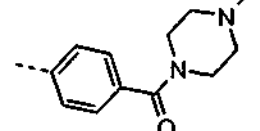
R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina

(continuación)

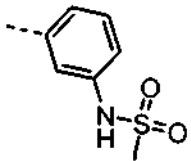
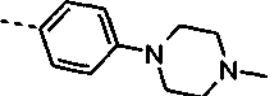
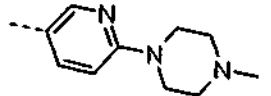
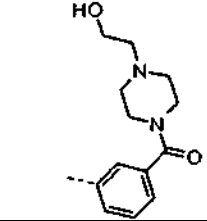
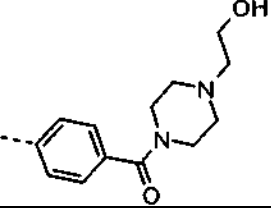
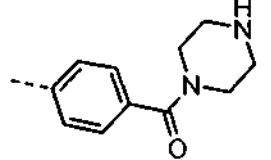
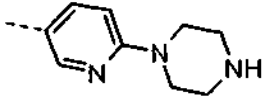
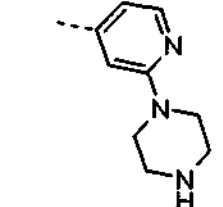
R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-dimetilaminoetana
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carbaldehído
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-etana
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-pirrolidin-1-iletana
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-4-il)-metana
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(( <i>S</i> )-1-metilpirrolidin-2-il)-metana
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-4-dimetilaminobutan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperidin-4-ilmetana
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-( <i>S</i> )-pirrolidin-2-ilmetana
	(1-Aminociclopropil)-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-metana

ES 2 451 024 T3

(continuación)

R	Nombre
	2-Amino-1-(4-{6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-(4-terc-butilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-piperazin-1-ilmetanona
	Amida del ácido 4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
	Metilamida del ácido 4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	3-[1-(2-Aminoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-N-(2-dimetilaminoetil)benzamida
	4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-N,N-dimetilbenzamida
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona

(continuación)

R	Nombre
	N-(3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	(3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)piperazin-1-ilmetanona
	7-[(R)-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina, o
	7-[(R)-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina.

Los compuestos descritos pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. El compuesto de Fórmula (I) de la presente invención incluye la totalidad de tales posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos básicamente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La Fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. El compuesto de fórmula (I) de la presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen las mezclas de estereoisómeros así como los estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos sintéticos que se usan para preparar tales compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Quando existe un tautómero del compuesto de Fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) de la presente invención incluye cualquier tautómero posible y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y las mezclas de los mismos, excepto cuando se indique específicamente otra cosa.

Cuando el compuesto de Fórmula (1) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo existen en forma de solvatos o formas polimórficas, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención incluye cualquier solvato o forma polimórfica posible. El tipo de disolvente que forma el solvato no se limita de forma particular siempre que el disolvente sea farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, se puede usar agua, etanol, propanol, acetona o similar.

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar de forma conveniente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales que derivan de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (ico y oso), férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso (ico y oso),  
10 potasio, sodio, cinc y similares. Son particularmente preferentes las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Sales que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas sintéticas y de origen natural. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las que se pueden formar las sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina,  
15 N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

20 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar de forma conveniente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Son preferentes los ácidos cítrico, bromhídrico, fórmico, clorhídrico, maleico, fosfórico,  
25 sulfúrico y tartárico. Son particularmente preferentes los ácidos fórmico y clorhídrico.

Dado que los compuestos de Fórmula (I) están destinados a uso farmacéutico se proporcionan preferentemente en forma básicamente pura, por ejemplo al menos un 60 % pura, más adecuadamente al menos un 75 % pura, especialmente al menos un 98 % pura ( % son en peso basados en peso).

#### PREPARACIÓN Y COMPUESTOS INTERMEDIOS

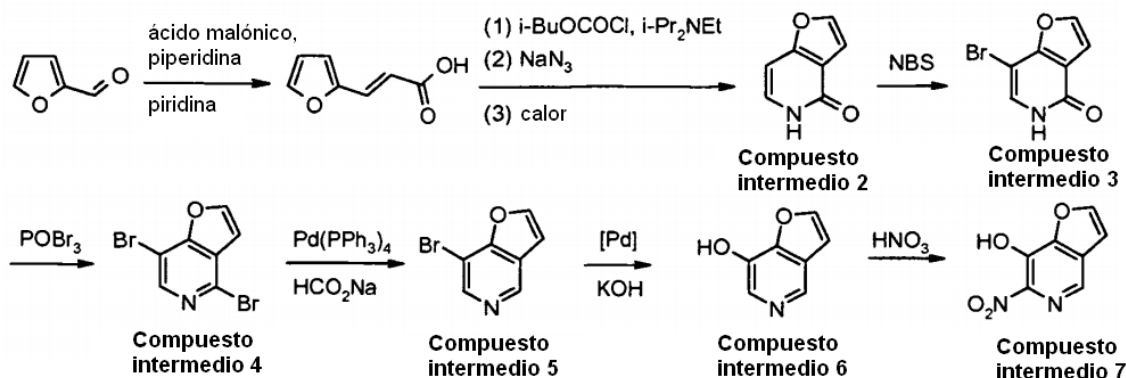
30 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los procedimientos que se describen posteriormente, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la Química Orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares a los expertos habituales en la materia. Los materiales de partida que se usan en el presente documento están disponibles en el mercado o se puede preparar mediante procedimientos de rutina conocidos en la técnica (tal como los procedimientos que se desvelan en libros de referencia convencionales tales  
35 como Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience)) o Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed.; Wiley y Sons: Nueva York, 1999. Los procedimientos preferentes incluyen, pero no se limitan a, los que se describen posteriormente.

40 Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan por la presente como referencia.

45 Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas de reacción que se discuten en lo sucesivo el presente documento. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes de los Esquemas se definen como se ha hecho anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se consiguen mediante procedimientos convencionales, que son conocidos por un químico experto habitual en la materia.

El Esquema I ilustra un procedimiento para la preparación del Compuesto intermedio 7.

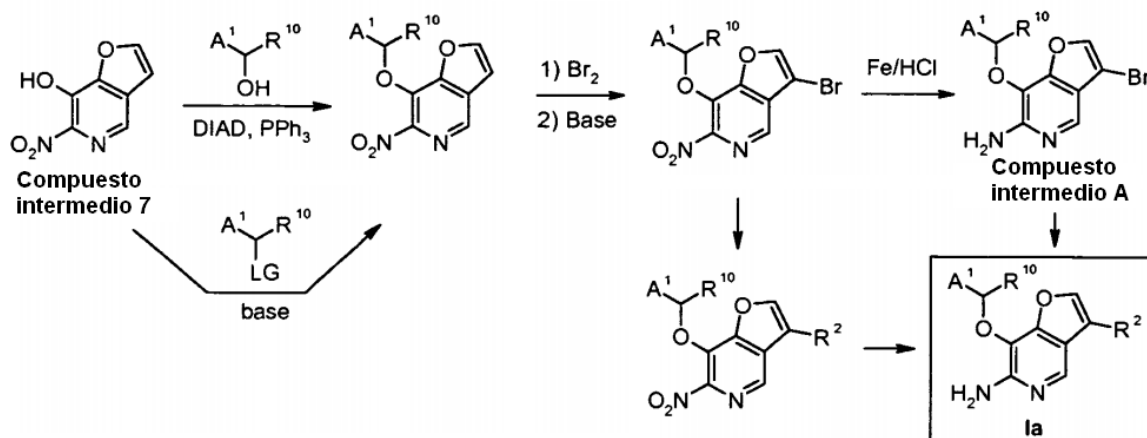
## Esquema 1



El Compuesto intermedio 2 se puede preparar a partir de 2-furaldehído en una secuencia conocida de cuatro etapas que consiste en una condensación de Knoevenagel con ácido malónico y posterior descarboxilación, conversión del ácido resultante en su acil azida, transposición térmica de dicha azida para obtener un isocianato, y ciclación térmica de este isocianato. Este tipo de secuencia se ha descrito en la bibliografía para furo[3,2-c]piridinas y tieno[3,2-c]piridinas, por ejemplo, en los documentos Ger. Offen. DE2059386 (1971), Ger. Offen. DE1965710 (1970), US3663559 (1971), WO2004/000828A1. La bromación con un agente de bromación tal como, pero no limitado a, NBS, se produce en la posición mostrada para obtener el Compuesto intermedio 3, que se puede bromar adicionalmente, por ejemplo, con  $\text{POBr}_3$ , para proporcionar el Compuesto intermedio 4. La tieno[3,2-c]piridina correspondiente se puede preparar de la misma manera que, por ejemplo, el documento US2005043347. La reducción mediada por paladio del 4-Br derivado seguido de conversión del 7-Br derivado en el 7-OH derivado y nitración con  $\text{HNO}_3$  proporciona el Compuesto intermedio 7. Alguien experto en la materia se dará cuenta de que se pueden usar otros reactivos para estas transformaciones; por ejemplo, el Compuesto intermedio 5 se puede convertir en primer lugar en un pinacolboronato usando un catalizador de paladio y bis(pinacolato)diboro seguido de oxidación de dicho pinacolboronato para obtener el Compuesto intermedio 6.

El Esquema 2 ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula **1a** en la que  $\text{R}^2$  se introduce en la última o en la penúltima etapa.

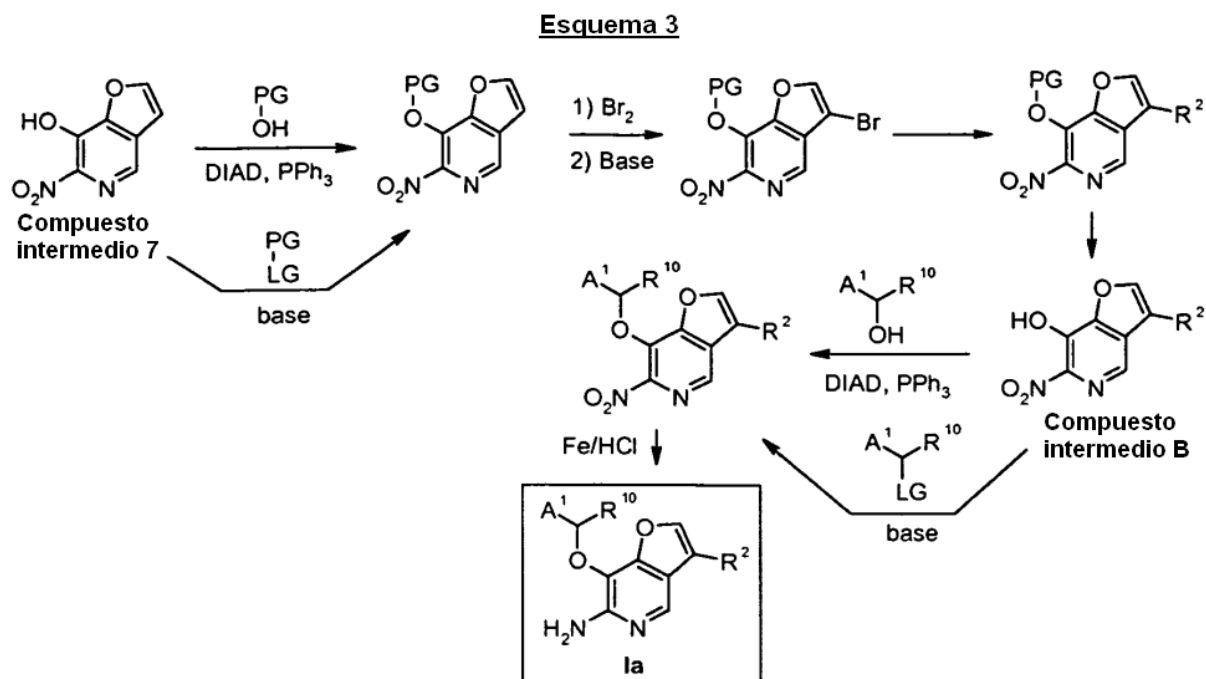
## Esquema 2



El Compuesto intermedio 7 se pueden hacer reaccionar con  $\text{R}^4\text{-OH}$  en la que  $\text{R}^4 = \text{A}^1\text{CH(R}^{10})\text{-OH}$  en condiciones habituales de Mitsunobu. Alternativamente, el Compuesto intermedio 7 se puede hacer reaccionar con  $\text{R}^4\text{-LG}$  en la que  $\text{R}^4 = \text{A}^1\text{CH(R}^{10})\text{-L}$  y  $\text{LG} =$  grupo saliente tal como, pero no limitado a, mesilato, tosilato, triflato, yoduro, bromuro, o cloruro en condiciones habituales de alquilación tales como, pero no limitadas a,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base en un disolvente aprótico polar tal como DMF. La adición de  $\text{Br}_2$  seguido de eliminación de HBr, reducción del grupo nitro a una amina, y conversión del grupo 3-Br del Compuesto intermedio A en  $\text{R}^2$  proporciona los compuestos de fórmula **1a**. El orden de las dos últimas etapas se puede cambiar si se considera ventajoso. Los procedimientos generales para convertir el grupo 3-Br en  $\text{R}^2$  como se ha definido anteriormente son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, acoplamiento de Suzuki con ácidos (hetero)arilborónicos o boronatos, con vinilboronatos, alquilboronatos, o alquilboranos derivados de 9-BBN; acoplamiento de Stille con (hetero)arilestannanos o vinilestannanos; acoplamiento de Negishi con reactivos de dialquilmcinc, haluros de

alquilcinc, o haluros de (hetero)arilcinc; acoplamiento de Sonogashira con alquinos terminales; cianaciones mediadas por Cu o Pd; trifluorometilaciones mediadas por Cu; y carbonilaciones mediadas por Pd.

El Esquema 3 ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula **1a** en que R<sup>4</sup>-OH en la que R<sup>4</sup> = A<sup>1</sup>CH(R<sup>10</sup>)-OH se introduce cerca del final de la síntesis, después de que se haya introducido R<sup>2</sup>.



5

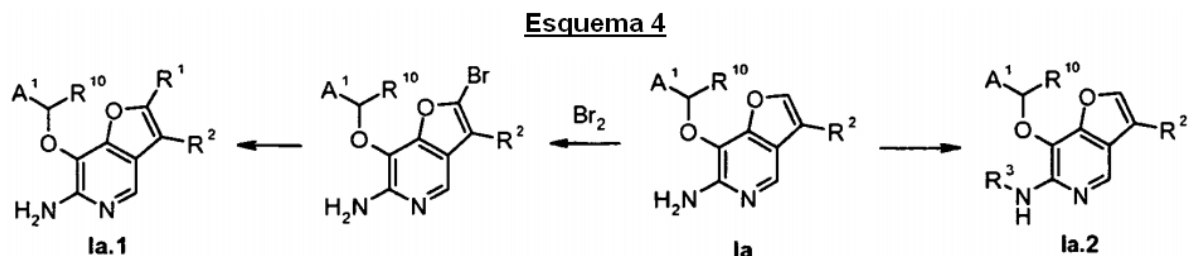
Después de la ruta que se ha perfilado en el Esquema 2, se instala inicialmente un grupo protector PG que se retira después de que se haya introducido R<sup>2</sup>, proporcionando el Compuesto intermedio **B**. Grupos protectores adecuados PG-OH incluyen, pero no se limitan a, grupos bencilo sustituidos tales como 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etanol, que se retira por calentamiento con HBr ac. al 48 %. La reacción de Mitsunobu del Compuesto intermedio **B** con R<sup>4</sup>-OH en la que R<sup>4</sup> = A<sup>1</sup>CH(R<sup>10</sup>)-OH o la alquilación con R<sup>4</sup>-LG en la que R<sup>4</sup> = A<sup>1</sup>CH(R<sup>10</sup>)-L y LG = grupo saliente como se ha descrito anteriormente, seguido de reducción del grupo nitro a una amina proporciona los compuestos de fórmula **1a**.

10

Las rutas de los Esquemas 2 y 3 se pueden aplicar no sólo a R<sup>4</sup>-OH en la que R<sup>4</sup> = A<sup>1</sup>CH(R<sup>10</sup>)-OH sino a otros restos R<sup>4</sup>-OH en los que el alcohol es primario o secundario.

15

El Esquema 4 ilustra procedimientos para introducir los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>.



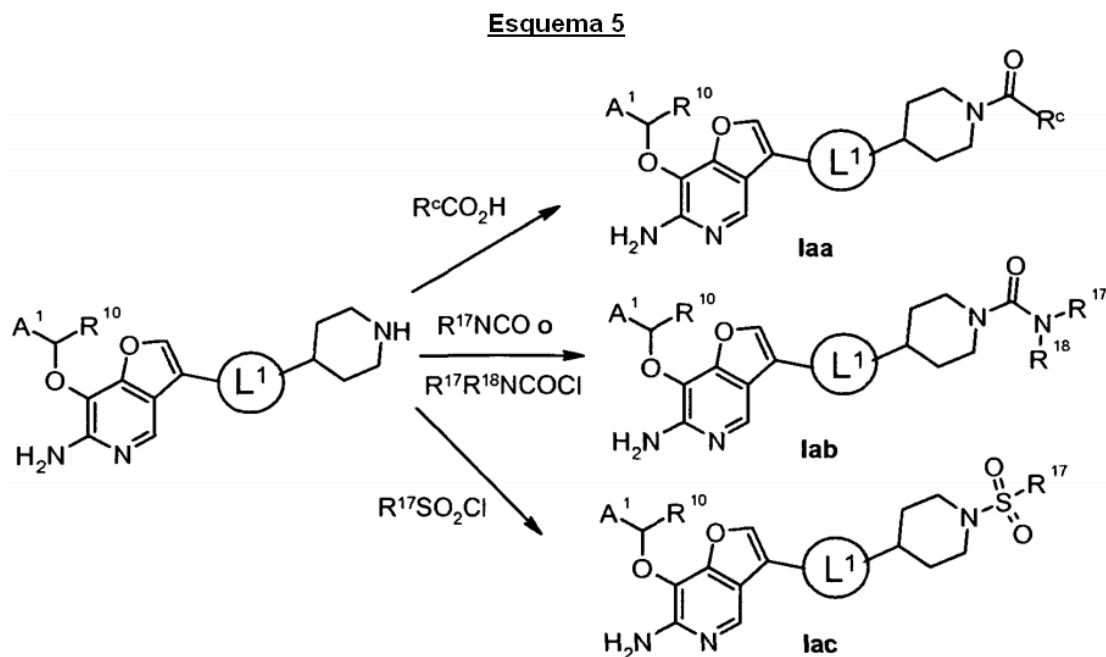
20

La bromación electrófila de los compuestos de fórmula **1a** es seguida de conversión del 2-Br en R<sup>1</sup>, proporcionando los compuestos de fórmula **1a.1**. Los procedimientos generales para convertir el grupo 3-Br en R<sup>1</sup> como se define el presente documento son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, acoplamiento de Suzuki con ácidos (hetero)arilborónicos o boronatos, con vinilboronatos, alquilboronatos, o alquilboranos derivados de 9-BBN; acoplamiento de Stille con (hetero)arilestannanos o vinilestannanos; acoplamiento de Negishi con reactivos de dialquilcinc, haluros de alquilcinc, o haluros de (hetero)arilcinc; acoplamiento de Sonogashira con alquinos terminales; cianaciones mediadas por Cu o Pd; trifluorometilaciones mediadas por Cu; y carbonilaciones mediadas por Pd. El sustituyente R<sup>3</sup> se puede introducir por aminación reductora en condiciones bien conocidas por un experto en la materia.

25

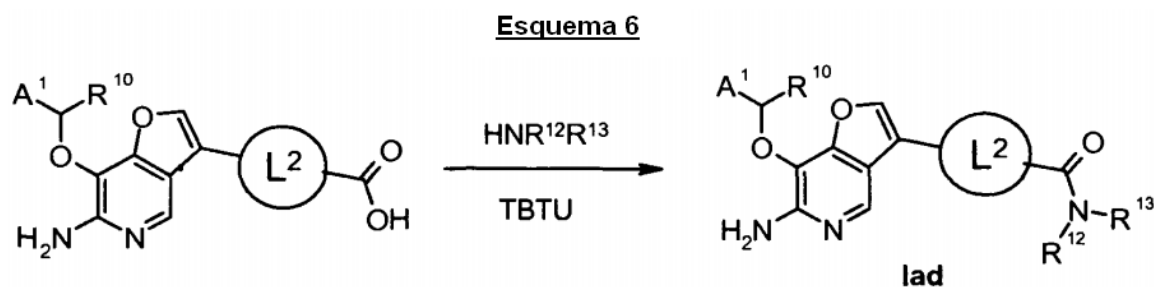
El compuesto de fórmula **la.1** es un compuesto de fórmula **I**, cuando  $X^1 = O$ ;  $X^2 = O$ ;  $q = 1$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4 = -(CR^{10}R^{11})_nA^1$ , en la que  $R^{11} = H$  y  $n = 1$ . El compuesto de fórmula **la.2** es un compuesto de fórmula **I**, cuando  $X^1 = O$ ;  $X^2 = O$ ;  $q = 1$ ;  $R^1 = H$ ;  $R^4 = -(CR^{10}R^{11})_nA^1$ , en la que  $R^{11} = H$  y  $n = 1$ . El compuesto de fórmula **la.1** es un compuesto de fórmula **la** cuando  $R^1 = H$ .

- 5 El Esquema 5 ilustra un procedimiento sintético para funcionalizar el N del piperidinilo cuando  $R^2$  de la Fórmula **la** es  $-L^1$ -piperidinilo.



En el compuesto de fórmula **laa**, **lab**, o **lac**,  $L^1 =$  alquilo  $C_{0-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{0-12}$ , heterocicloalquil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{0-12}$ , arilalquilo  $C_{0-12}$  o heteroarilalquilo  $C_{0-12}$ .

- 10 El Esquema 6 ilustra un procedimiento sintético para convertir un ácido carboxílico en la amida correspondiente cuando  $R^2$  de la Fórmula **la** es  $-L^2$ -CO<sub>2</sub>H.

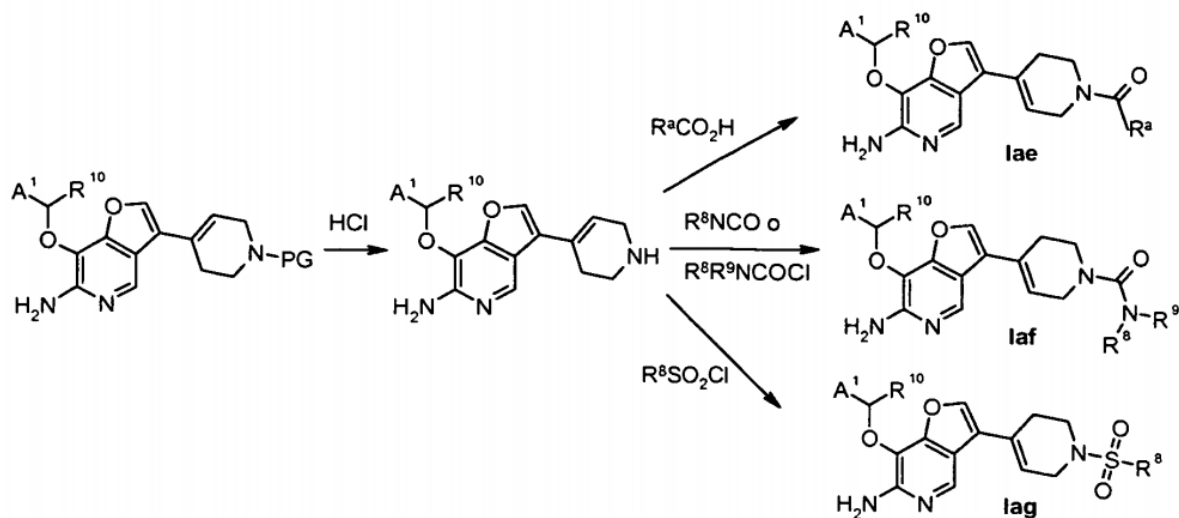


En el compuesto de fórmula **lad**,  $L^2 =$  alquilo  $C_{0-12}$ , cicloalquil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{0-12}$ , heterocicloalquil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{0-12}$ , arilalquilo  $C_{0-12}$  o heteroarilalquilo  $C_{0-12}$ .

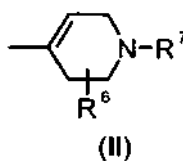
- 15 El Esquema 7 ilustra un procedimiento sintético para elaborar adicionalmente el resto tetrahidropiridinilo cuando  $R^2$  de la Fórmula **la** es tetrahidropiridinil-PG.



## Esquema 7



PG = grupos protectores adecuados, tales como *t*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBZ), y similares; tetrahidropiridinilo, que es una estructura de fórmula II:



5 en la que:  $R^6 = H$ ;  $R^7 = -C(O)R^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$  o  $-S(O)_mR^d$ ;  $m = 2$ .

En los compuestos que se muestran en los esquemas anteriores,  $R^4 = A^1CH(R^{10})$ . El átomo de carbono del grupo  $R^4 = A^1CH(R^{10})$  que está conectado a  $A^1$  y  $R^{10}$  es un centro asimétrico. Si los compuestos no contienen centros asimétricos adicionales, entonces existen dos enantiómeros de estos compuestos. Un experto en la materia comprende que se pueden usar diversos procedimientos para separar las mezclas de los enantiómeros, tales como, pero no limitados a, cromatografía sobre una columna quiral, cristalización con una base o un ácido enantiopuro, formación de aductos diastereoméricos con un reactivo auxiliar enantiopuro, o resoluciones enzimáticas. A modo de ejemplo, la mezcla racémica del alcohol  $R^4-OH = A^1CH(R^{10})-OH$  se puede esterificar y a continuación hacer reaccionar con hidrolasas que hidrolizan preferentemente uno de los enantiómeros, permitiendo de este modo la separación (como se demuestra, por ejemplo, en el documento WO 2006/021885). En lugar de separar la mezcla de enantiómeros, se puede preparar selectivamente uno de los enantiómeros. Por ejemplo, las cetonas aquirales de fórmula  $A^1C(=O)R^{10}$  se pueden reducir para obtener selectivamente un enantiómero del alcohol  $R^4-OH = A^1CH(R^{10})-OH$  con agentes reductores quirales. Tales procedimientos se conocen en la bibliografía. A modo de ejemplo, se ha informado la reducción altamente enantioselectiva de 2,6-dicloro-3-fluoroacetofenona con  $NaBH_4/Me_3SiCl$  catalizada por (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenilpirrolidinametanol para obtener (*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol en Tetrahedron Let. 2000, 41 (52), 10281-10283. Un experto en la materia se dará cuenta de que el enantiómero (*S*) del 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol es accesible mediante el mismo procedimiento pero usando el otro enantiómero del ligando quiral, en concreto (*R*)- $\alpha,\alpha$ -difenilpirrolidinametanol.

## Ejemplos

A continuación se ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Se pueden preparar compuestos adicionales dentro del ámbito de la presente invención usando los procedimientos que se ilustran en estos Ejemplos, solos o en combinación con técnicas conocidas generalmente en la técnica.

Se usan las siguientes abreviaturas:

RMN	Resonancia magnética nuclear
MDPS	Sistema de purificación por HPLC dirigida a masas
MDP	Purificación por HPLC dirigida a masas
LC/MS	Cromatografía líquida/espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
DCM	Diclorometano
THF	Tetrahidrofurano
EtOAc	Acetato de etilo
MeCN	Acetonitrilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
Boc	t-Butiloxicarbonilo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
PS-DIEA	Diisopropiletilamina soportada sobre polímero
PS-PPh <sub>3</sub> -Pd	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> soportada sobre polímero
EDCI o EDC	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
TFA	Ácido trifluoroacético
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CD <sub>3</sub> OD	Metanol deuterado
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
TLC	Cromatografía en capa fina
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
min	Minuto(s)
h	Hora(s)
d	Día(s)
TA o ta	Temperatura ambiente
<i>t</i> <sub>R</sub>	Tiempo de retención
l	Litro
ml	Mililitro
mmol	Milimol

A menos que se indique otra cosa, todos los materiales/reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz o 300 MHz) y RMN <sup>13</sup>C (100,6 MHz) se registraron en instrumentos Bruker o Varian a temperatura ambiente con TMS o el pico del disolvente residual como patrón interno. Las posiciones de línea o múltiplos se dan en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en valores absolutos en Hercios (Hz). Las multiplicidades de los espectros de RMN <sup>1</sup>H se abrevian como sigue a continuación: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete), m<sub>c</sub> (multiplete centrado), a o ancho (ensanchado), AA'BB'. Las multiplicidades de señal de los espectros de RMN <sup>13</sup>C se determinaron usando la secuencia de pulso DEPT135 y se abrevian como sigue a continuación: + (CH o CH<sub>3</sub>), - (CH<sub>2</sub>), C<sub>cuad</sub> (C). Las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina (TLC) sobre gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (0,2 mm) prerrevestido con una lámina de aluminio y se visualizaron usando luz UV. La cromatografía ultrarrápida se realizó con gel de sílice (400-230 de malla). La TLC preparatoria se realizó sobre placas Whatman LK6F de gel de sílice de 60 Å de 20 x 20 cm de tamaño con un espesor de 1000  $\mu$ m. Se adquirió Hydromatrix (=

tierra de diatomeas) en Varian. La purificación por HPLC dirigida a masas de los compuestos se realizó en un sistema Waters compuesto por los siguientes elementos: Gestor de Muestras 2767, Módulo de Gradiente Binario 2525, Controlador 600, Detector de Absorbancia de  $\lambda$  Doble 2487, Micromass ZQ2000 para la ionización, columna de 5  $\mu$  Phenomenex Luna 5 $\mu$  C18(2) 100 Å de 150 x 21,2 mm con fases móviles de ácido fórmico al 0,01 % en acetonitrilo (A) y ácido fórmico al 0,01 % en agua para HPLC (B), un caudal de 20 ml/min, y tiempo de proceso de 13 min. Los datos de LC-MS se recogieron en ZQ2, ZQ3, o UPLC-ACQUITY. ZQ2 es un instrumento de HPLC Agilent 1100 equipado con un Manipulador de Líquidos Gilson 215, un Módulo de Inyección Gilson 819, y Waters Micromass ZQ2000 para la ionización. ZQ3 es un instrumento de HPLC Agilent 1100 equipado con un autoinyector HP Series 1100 y Waters Micromass ZQ2000 para la ionización. Ambos sistemas usan la columna Xterra MS C18, de 5  $\mu$  de tamaño de partícula, y 4,6 x 50 mm con fases móviles de acetonitrilo (A) y ácido fórmico al 0,01 % en agua para HPLC (B). El caudal es 1,3 ml/min, el tiempo de proceso es 5 min, y los perfiles de gradiente son 0,00 min 5 % de A, 3,00 min 90 % de A, 3,50 min 90 % de A, 4,00 min 5 % de A, 5,00 min 5 % de A para polar 5 min y 0,00 min 25 % de A, 3,00 min 99 % de A, 3,50 min 99 % de A, 4,00 min 25 % de A, 5,00 min 25 % de A para no polar 5 min. Todos los instrumentos Waters Micromass ZQ2000 usaron ionización por electronebulización en modo positivo (ES+) o negativo (ES-). Los instrumentos Waters Micromass ZQ2000 de los ZQ2 y ZQ3 también pueden usar ionización química a presión atmosférica en modo positivo (AP+) o negativo (AP-). El sistema Waters UPLC-ACQUITY consiste en un gestor de muestras ACQUITY unido a detectores ACQUITY SQ MS y ACQUITY PDA. Usa una columna ACQUITY UPLC BEH® C18 de 2,1 x 50 mm y 1,7  $\mu$ m con fases móviles de ácido fórmico al 0,1 % en agua (A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (B). El caudal es 1,0 ml/min, el tiempo de proceso es 2 min, y el perfil de gradiente es 0,00 min 95 % de A, 1,50 min 1 % de A, 1,85 min 1 % de A, 2,0 min 95 % de A para analítica. La detección UV es a 254 nm, y el MS usa ionización por electronebulización en modo positivo (ES+). La purificación por HPLC de los compuestos se realizó en un sistema Gilson que consiste en un Manipulador de Líquidos 215, un Módulo de Inyección 819, una Bomba 322, y un detector de longitud de onda doble UV/VIS 155 ajustado a 254 y 210 nm. Este sistema usa columnas Phenomenex Luna C18(2), de 5  $\mu$  de tamaño de partícula, de 50 x 21,2 mm o 60 x 21,2 mm con fases móviles de acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua para HPLC. El caudal es 15 ml/min y el tiempo de proceso es 25 min. Todos los puntos de fusión se determinaron con un aparato Mel-Temp II y están sin corregir. Los análisis elementales se obtuvieron en Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA.

#### Compuesto intermedio 1: (*E*)-3-Furan-2-il-acrilóil azida

En un matraz de fondo redondo de tres bocas secado al horno (3 l) equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, un termómetro y un embudo de adición, se colocó una mezcla de ácido  $\beta$ -(2-furil)acrílico (60,0 g, 434 mmol) y trietilamina seca (51,6 g, 510 mmol) en acetona (600 ml, secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). La mezcla se enfrió hasta -2 a 0 °C. A la mezcla fría, se añadió cloroformiato de isobutilo (79,2 g, 580 mmol) a 0 °C gradualmente durante un período de tiempo. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0-2 °C durante 1 h. A continuación se añadió lentamente una solución de azida sódica (42,0 g, 646 mmol) en agua (180 ml) a 0-5 °C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con hielo-agua fría (1,7 l). El producto deseado se extrajo con tolueno (4 x 500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se usó en la siguiente reacción como tal.

#### Compuesto intermedio 2: 5*H*-Furo[3,2-*c*]piridin-4-ona

En un matraz de fondo redondo de tres bocas secado al horno (3 l) se colocaron tributilamina (65,3 g, 352 mmol) y difenilmetano (480 ml). La mezcla se calentó a 210-215 °C mientras se agitaba mecánicamente. Se añadió a la mezcla de reacción caliente la azida anterior en tolueno gota a gota lentamente a través de un embudo de adición mientras se retiraba continuamente el tolueno mediante un montaje Dean-Stark. La mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante otra hora. Se retiró por destilación del difenilmetano de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se lavó con diisopropiléter (3 x 100 ml) y se trituró con hexano. El sólido de color pardo oscuro resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (100 ml) y se secó para obtener 35,0 g del producto (rendimiento: 60 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 6,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 12,21 (s a, 1 H).

#### Compuesto intermedio 3: 7-Bromo-5*H*-furo[3,2-*c*]piridin-4-ona

A una suspensión de 5*H*-furo[3,2-*c*]piridin-4-ona (11,1 g, 0,082 mol) en acetonitrilo anhidro (200 ml) se añadió una solución de NBS (19,0 g, 0,107 mol) en acetonitrilo anhidro (100 ml) a 0 °C durante 1 h. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se calentó a ta durante 10 min. Se añadieron a la mezcla agua (500 ml) y solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (4 ml). Se recogieron por filtración sólidos de color blanquecino y se secaron al vacío para proporcionar 7,33 g del producto deseado (rendimiento: 42 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 7,06 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H). MS (ES+): 214,04/216,04 (1/1) [MH<sup>+</sup>].

#### Compuesto intermedio 4: 4,7-Dibromofuro[3,2-*c*]piridina

Una mezcla de 7-bromo-5*H*-furo[3,2-*c*]piridin-4-ona (21,2 g, 99 mmol) y POBr<sub>3</sub> (31,2 g, 109 mmol) se calentó a 70 °C durante 5 min, y a continuación se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta ta, el sólido se quebró y se inactivó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (200 ml), y a continuación se diluyó con EtOAc (300 ml). El material insoluble se retiró por filtración a través de un lecho de Celite. La fase orgánica se recogió y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El material

en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con Hexanos-EtOAc (90:10 → 85:15) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20,75 g, 68 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 6,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H).

Compuesto intermedio 5: 7-Bromofuro[3,2-*c*]piridina

- 5 Una suspensión de 4,7-dibromofuro[3,2-*c*]piridina (3,50 g, 12,6 mmol), HCO<sub>2</sub>Na (2,59 g, 38,1 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (360 mg, 0,32 mmol) en DMF seca (35 ml) se calentó a 100 °C (temperatura del baño) en atmósfera de Ar durante 9 h. LC-MS mostró que la reacción casi se había completado. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con Hexanos-EtOAc (80:20 → 70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,92 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 6,98 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H).

Compuesto intermedio 6: Furo[3,2-*c*]piridin-7-ol

- 15 Una mezcla de 7-bromofuro[3,2-*c*]piridina (9,15 g, 46,2 mmol), hidróxido potásico (7,78 g, 139 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,02 eq.) y 2-*di-terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (0,08 eq.) en H<sub>2</sub>O (22,5 ml) y 1,4-dioxano (22,5 ml) se agitó vigorosamente a 100 °C durante una noche. LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con DCM (3 x 30 ml). La fase acuosa se neutralizó y se concentró mediante una liofilizadora. El sólido resultante se lavó con una cantidad masiva de acetona para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,2 g, 81 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 7,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* = 136,15 [MH<sup>+</sup>].

- 20 Compuesto intermedio 7: 6-Nitrofuro[3,2-*c*]piridin-7-ol

- La reacción se realizó con una proporción de 1 g de material de partida/10 ml de ácido nítrico ac. al 90 %. Las reacciones se procesaron a escalas de 2 x 200 mg, 500 mg, 4 x 1,05 g. El ácido nítrico se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones lentamente furo[3,2-*c*]piridin-7-ol. El color de la mezcla de reacción se volvió naranja/rojo intenso. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. LC-MS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla se vertió en hielo picado para inactivar la reacción, y a continuación se extrajo con DCM (3 x 10 ml para la escala de 200 mg). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío. El sólido de color amarillo resultante (1,83 g, 26 % de rendimiento) se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): 181,01 [MH<sup>+</sup>].

- 30 Compuesto intermedio 8: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridina

- A una solución de 6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-7-ol (Compuesto intermedio 7) (2,10 g, 11,6 mmol) y (*S*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etanol (2,68 g, 12,8 mmol, preparado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía: WO2006/021881A2) en THF (30 ml) se añadieron PPh<sub>3</sub> (4,31 g, 16,4 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (3,32 g, 16,4 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, se retiró el baño frío y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener un aceite, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: Hexanos = 2:1) para proporcionar 4,2 g del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 97 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 6,69 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,05 (t, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

- 40 *Síntesis alternativa:* a una solución de éster de (*S*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etilo de ácido metanosulfónico (109 mg, 0,380 mmol) y 6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-7-ol (68,4 mg, 0,380 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió carbonato potásico (57,2 mg, 0,414 mmol), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 60 °C durante una noche. Se añadieron éster de (*S*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etilo de ácido metanosulfónico (32,7 mg, 0,114 mmol) y carbonato potásico (16 mg, 0,12 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 días. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con NaOH 1 N (2 x), agua (2 x), y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

**Éster de (*S*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etilo de ácido metanosulfónico**

- 50 A una solución enfriada (baño de hielo) de (*S*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol (4,00 g, 16,3 mmol) y trietilamina (3,4 ml, 24 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,64 ml, 21,1 mmol). Se formó una suspensión de color blanco que se agitó a 0-5 °C durante 35 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con tolueno (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y se concentraron al vacío a 40-45 °C para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que contenía ≈ 0,2 eq. de tolueno de acuerdo con RMN <sup>1</sup>H. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7,33 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 9,0,

8,0 Hz, 1H), 6,45 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,84 (d,  $J = 6,8$  Hz).

Compuesto intermedio 8a: 7-[1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridina

Una solución de 6-nitrofuro[3,2-c]piridin-7-ol (8,0 g, 44,44 mmol) y 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol (10,20 g, 49,04 mmol) en THF (150 ml) se colocó en un matraz de fondo redondo de tres bocas (1 l) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadieron a la solución fría  $\text{PPh}_3$  (15,78 g, 16,41 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (12,65 g, 62,48 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. TLC (20 % de acetato de etilo en hexano) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó al vacío por debajo de 50 °C para obtener un aceite (58,8 g), que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: Hexanos = 2:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (13,7 g, 84 % de rendimiento). El espectro de RMN  $^1\text{H}$  coincide con el del Compuesto intermedio 8.

Compuesto intermedio 9: 3-Bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridina

Una mezcla de 7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridina (4,20 g, 11,3 mmol) y bromo (7,23 g, 45,3 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. LC-MS mostró que la reacción alcanzó aproximadamente un 92 % de conversión. Después de enfriar hasta ta, se añadió solución sat. ac. de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (30 ml) para interrumpir la reacción y la mezcla se diluyó con DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  sat. ac. (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionó un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

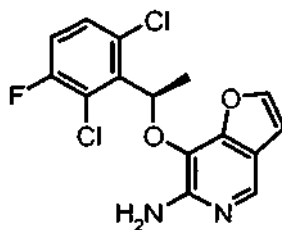
El material en bruto anterior se disolvió en THF (50 ml) y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,0 ml, 14,0 mmol) a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano : EtOAc = 80:20) para obtener 4,31 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (85 % de rendimiento en dos etapas). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1,93$  (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 6,69 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 7,06 (dd,  $J = 8,8, 7,8$  Hz, 1 H), 7,27 (dd,  $J = 8,8, 4,8$  Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H).

Compuesto intermedio 9a: 3-Bromo-7-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridina

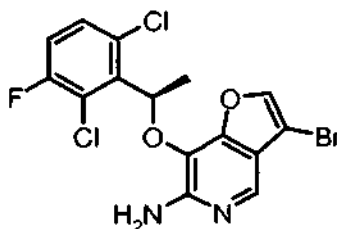
Una mezcla de 7-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6-nitrofuro[3,2-c]piridina (Compuesto intermedio 8a, 13,7 g, 37,0 mmol) y bromo (35,54 mg, 222,1 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml) se agitó a 55-60 °C durante una noche. En ese momento, TLC (10 % en hexano) mostró que la reacción casi se había completado. Se enfrió a TA y se añadió solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 ml) para interrumpir la reacción y la mezcla se diluyó con DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso saturado (100 ml) seguido de salmuera (100 ml), y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionó un aceite de color amarillo (62 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

El material en bruto anterior se disolvió en THF (250 ml) y se trató con 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (7,21 ml, 50,5 mmol) a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró para obtener un residuo (19 g) que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano : EtOAc = 80:20) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (14 g, 84 % de rendimiento). El espectro de RMN  $^1\text{H}$  coincide con el del Compuesto intermedio 9.

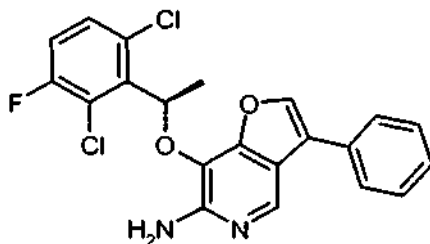
**Ejemplo 1: 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



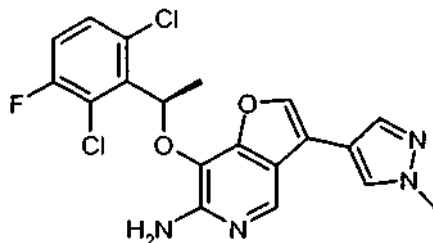
A una solución de 7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridina (40 mg, 0,11 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió Fe en polvo (24 mg, 0,43 mmol) y HCl 1 M (ac.) (0,05 ml, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 20 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (5 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (25 mg, 68 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1,86$  (d,  $J = 6,60$  Hz, 3 H), 4,75 (s a, 2 H), 6,55 (c,  $J = 6,97$  Hz, 1 H), 6,65 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1 H), 7,04 (t,  $J = 8,43$  Hz, 1 H), 7,27 (dd,  $J = 8,80, 4,77$  Hz, 1 H), 7,39 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H). MS (ES $^+$ ):  $m/z$  341,03, 343,01 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R = 2,77$  min (ZQ3: polar 5 min).

**Ejemplo 2: 3-Bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

A una solución de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridina (1,00 g, 2,22 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hierro (0,62 g, 11,1 mmol), seguido de HCl ac. 0,1 N (1,1 ml, 0,11 mmol) a 95 °C (temperatura del baño). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió una cantidad adicional de HCl ac. 0,1 N (1,1 ml, 0,11 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante otros 30 min. TLC y LC-MS mostraron que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y el sólido se retiró por filtración a través de un lecho de Celite. Las aguas madres se lavaron con salmuera (3 x 25 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo claro (930 mg, 100 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 5,15 (s a, 2 H), 6,55 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 9,1, 8,1 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 9,1, 5,1 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): 418,91/420,86/422,89 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 3: 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-fenil-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

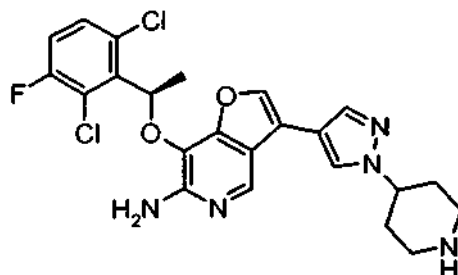
Una mezcla de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (25 mg, 0,0595 mmol), ácido fenilborónico (8,7 mg, 0,071 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58 mg, 0,18 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6,9 mg, 0,006 mmol) en DME (1,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se desgasificó y se rellenó con nitrógeno (3 x). Esta mezcla se calentó a continuación a 100 °C usando microondas durante 30 min. LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano : EtOAc = 70:30) para obtener un aceite de color pardo, que se purificó adicionalmente mediante purificación dirigida a masas para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (10,3 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 6,70 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 9,1, 7,8 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,42-7,55 (m, 5 H), 7,67 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): 417,01/418,99 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

Una mezcla de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (40 mg, 0,095 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (30 mg, 0,14 mmol) y carbonato potásico (39 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se desgasificó y se rellenó con argón (3 x) antes de la adición de dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)paladio (7,0 mg, 0,0095 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó con argón (2 x) y se agitó a 100 °C durante 30 min en un microondas CEM. LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó mediante purificación dirigida a masas para obtener el compuesto del título en

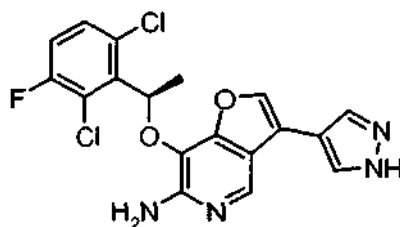
forma de un aceite de color pardo (15,9 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 5,93 (s a, 2 H), 6,65 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,09 (dd, *J* = 9,1, 7,8 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): 421,00/423,02 [MH<sup>+</sup>].

5 **Ejemplo 5: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



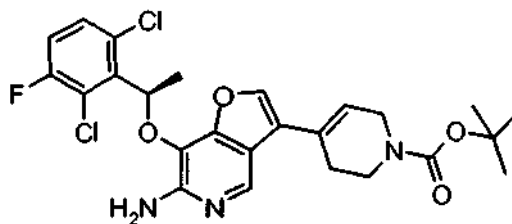
10 **Procedimiento General A:** una mezcla de 3-bromo-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridina (10 mg, 0,022 mmol), éster de *tert*-butilo del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (12,5 mg, 0,033 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,6 mg, 0,0022 mmol) y carbonato potásico (9,2 mg, 0,0667 mmol) en DME (0,15 ml) y H<sub>2</sub>O (0,05 ml) se agitó a 100 °C en condiciones de microondas durante 1 h. LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se purificó mediante TLC preparativa (DCM). El material resultante se redujo con Fe en polvo (12,3 mg, 0,22 mmol), HCl ac. 0,1 N (5 %) en EtOH a 95 °C durante 30 min. El material resultante se cargó directamente sobre TLC preparativa para purificación (1 % → 2 % de MeOH en DCM). El material obtenido se desprotegió con HCl 2 M en éter a 40 °C durante 2-3 h para proporcionar 3,1 mg del producto deseado en forma de una sal de bis-HCl (28 % de rendimiento para 3 etapas). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,00 (dd, *J* = 12,3, 3,9 Hz, 1 H), 2,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 2,75-2,85 (m, 1 H), 3,22 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 5,7, 3,4 Hz, 1 H), 7,69-7,74 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 490,04 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 492,00 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,26 min (polar 5 min, ZQ3).

20 **Ejemplo 6: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1*H*-pirazol-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina.**



Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A. Rendimiento: 36 %. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 407,02 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 408,97 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,26 min (polar 5 min, ZQ3).

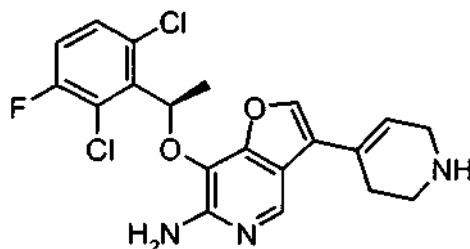
25 **Ejemplo 7: Éster de *tert*-butilo del ácido 4-[6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico**



30 Una mezcla de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (100,0 mg, 0,2381 mmol), éster de *tert*-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (88,3 mg, 0,286 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mg, 0,01 mmol), carbonato potásico (98,7 mg, 0,714 mmol) y dioxano:agua 4:1 (4 ml) se sometió a microondas a 100 °C durante 2 h. La solución se concentró al vacío, y se cargó en seco sobre gel de sílice para cromatografía en columna, eluyendo con 2-5 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de

color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,49 (s, 9 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,48 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 3,59-3,69 (m, 2 H), 4,11 (s a, 2 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 522,14 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,51 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 8: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

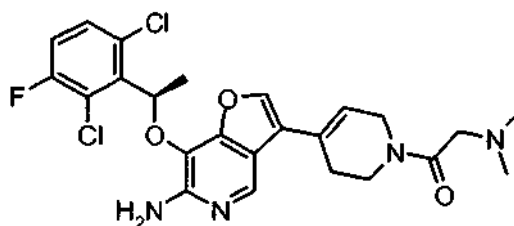


5

Una solución de éster de *tert*-butilo del ácido 4-[6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (98,0 mg, 0,188 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (8 ml) se enfrió a 0 °C, y a continuación se agitó a 50 °C durante 2 h. El material se concentró al vacío y a continuación se extrajo con DCM y NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,37-2,47 (m, 2 H), 3,15 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 3,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,52 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,02-7,08 (m, 1 H), 7,27-7,32 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 422,06 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,23 min (ZQ3, polar 5 min).

10

**Ejemplo 9: 1-(4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-2-dimetilaminoetanol**

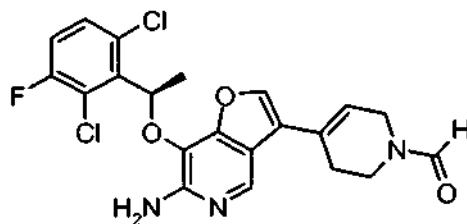


15

**Procedimiento General B:** una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), ácido dimetilaminoacético (2,44 mg, 0,0237 mmol), TBTU (15,2 mg, 0,0474 mmol), DIPEA (0,02 ml, 0,1 mmol) y DMF (0,5 ml) se agitó a ta durante 10 min. La solución se pasó a través de un lecho de filtro de jeringa y se sometió a purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 2,60 (s a, 1 H), 2,88 (s, 6 H), 3,61-3,68 (m, 1 H), 3,85 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 4,19 (s, 1 H), 4,28 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,27 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H), 6,48 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 507,04 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,09 min (ZQ2, polar 5 min).

20

**Ejemplo 10: 4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carbaldehído**

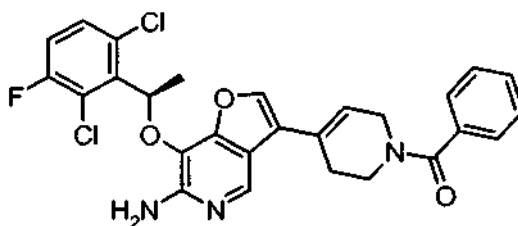


25

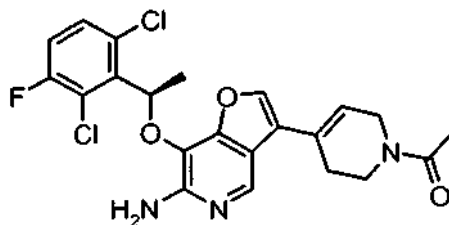
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,48 - 2,61 (m, 2 H), 3,68-3,81 (m, 2 H), 4,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H), 6,24-6,32 (m, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,16-8,23 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 450,07 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,89 min (ZQ2, polar 5 min).

30

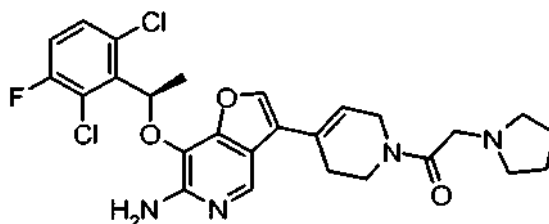


**Ejemplo 11: (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-fenilmetanona**

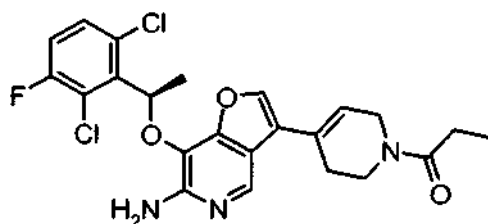
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,56 (s a, 1 H), 2,61 (s a, 1 H), 3,66 (s a, 1 H), 4,00 (s a, 1 H), 4,19 (s a, 1 H), 4,42 (s a, 1 H), 6,37 (s a, 1 H), 6,50 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,45-7,53 (m, 5 H), 7,64-7,70 (m, 1 H), 8,25 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 526,05 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3,20 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 12: 1-(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona**

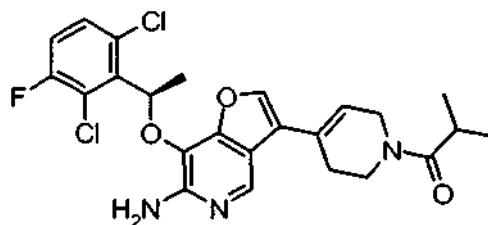
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,83-1,96 (m, 3 H), 2,12-2,24 (m, 3 H), 2,50 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 2,59 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,70-3,85 (m, 2 H), 4,26 (d, J = 9,3 Hz, 2 H), 6,27 (s a, 1 H), 6,52 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 1 H), 7,17-7,29 (m, 1 H), 7,36-7,48 (m, 1 H), 7,62-7,72 (m, 1 H), 8,10-8,20 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 464,01 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,66 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 13: 1-(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-pirrolidin-1-iletanona**

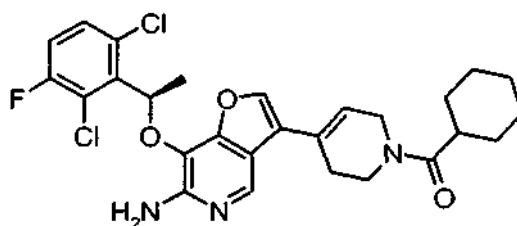
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,89 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,08 - 2,15 (m, 4 H), 2,55 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 2,62 (s a, 1 H), 3,45 (s a, 4 H), 3,61-3,67 (m, 1 H), 3,86 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,29 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 6,50 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 533,07 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,17 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 14: 1-(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-propan-1-ona**

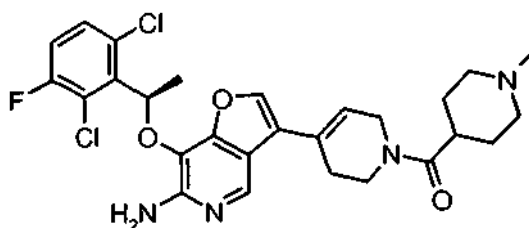
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,15 (c, *J* = 7,4 Hz, 3 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,41-2,53 (m, 3 H), 2,56 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 3,72-3,84 (m, 2 H), 4,25 (s a, 2 H), 6,24-6,3 (m, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 478,02 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,83 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 15: 1-(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,09-1,16 (m, 6 H), 1,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,48 (s a, 1 H), 2,57 (s a, 1 H), 2,92 - 3,09 (m, 1 H), 3,81 (t, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 4,24 (s a, 1 H), 4,32 (s a, 1 H), 6,29 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 492,01 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,99 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 16: (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-ciclohexilmetanona**

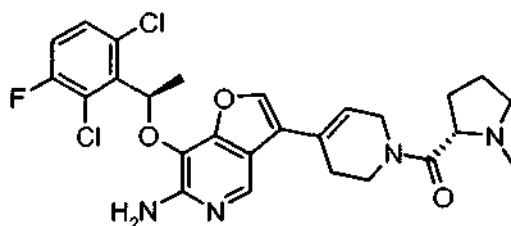
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,28 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 1,32-1,47 (m, 3 H), 1,50 (s a, 1 H), 1,70-1,76 (m, 2 H), 1,76-1,83 (m, 3 H), 1,86-1,91 (m, 3 H), 2,47 (s a, 1 H), 2,56 (s a, 1 H), 2,64-2,77 (m, 1 H), 3,79 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 4,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 4,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 532,06 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 3,43 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 17: (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-4-il)-metanona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,87 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,01 (d, J = 3,5 Hz, 4 H), 2,49 (s a, 1 H), 2,60 (s a, 1 H), 2,86 (d, J = 3,8 Hz, 3 H), 3,05 (s a, 1 H), 3,11 (d, J = 4,3 Hz, 2 H), 3,52 (s a, 2 H), 3,78-3,86 (m, 2 H), 4,24 (s a, 1 H), 4,34 (s a, 1 H), 6,28 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,49 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 547,11 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,48 min (ZQ3, polar 5 min).

10 **Procedimiento General para la formación de sales de HCl / bis-HCl a partir de la base libre:** a una solución de la base libre (0,083 mmol) en MeOH/DCM 1:1 (2,0 ml) se añadió HCl/Et<sub>2</sub>O (solución 2,0 M; 0,21 ml, 0,42 mmol, 5,1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se evaporaron al vacío para obtener la sal; como alternativa, el sólido material formado se retiró por filtración, se aclaró con Et<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para obtener la sal.

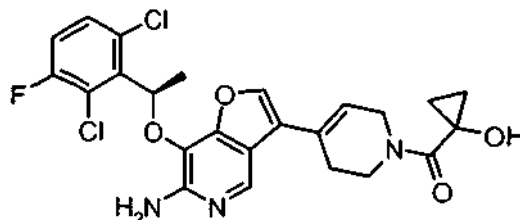
15 **Ejemplo 18: (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-metanona**



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,96 - 2,11 (m, 2 H), 2,17-2,32 (m, 1 H), 2,54-2,75 (m, 3 H), 2,93 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 3,16-3,26 (m, 1 H), 3,65-3,76 (m, 2 H), 3,81 (ddd, J = 12,9, 6,3, 6,1 Hz, 1 H), 4,10-4,29 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 4,51-4,63 (m, 1 H), 6,29 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 6,49 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,65-7,71 (m, 1 H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 533,06 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,42 min (ZQ3, polar 5 min).

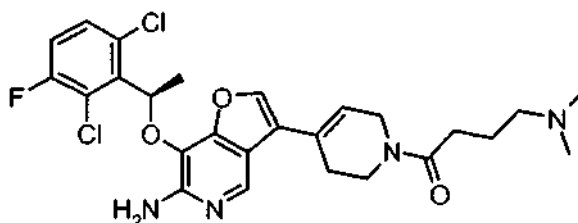
El compuesto se convirtió en su sal de bis-HCl siguiendo el Procedimiento General para la formación de sales de HCl / bis-HCl a partir de la base libre.

25 **Ejemplo 19: (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-(1-hidroxiciclopropil)-metanona**



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 0,89-0,95 (m, 2 H), 1,05-1,10 (m, 2 H), 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,58 (s a, 2 H), 4,06 (s a, 2 H), 4,21 (s a, 1 H), 4,61 (s a, 1 H), 6,30 (s a, 1 H), 6,51 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 506,07 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,89 min (ZQ3, polar 5 min).

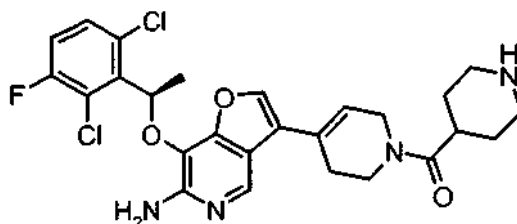
**Ejemplo 20:** 1-(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-4-dimetilaminobutan-1-ona



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,97-2,09 (m, 2 H), 2,50 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 2,56-2,68 (m, 3 H), 2,88-2,92 (m, 6 H), 3,12-3,19 (m, 2 H), 3,75 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 3,83 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,25 (dd, J = 7,6, 2,8 Hz, 2 H), 6,24-6,31 (m, 1 H), 6,49 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 535,11 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,40 min (ZQ3, polar 5 min).

10 El compuesto se convirtió en su sal de bis-HCl siguiendo el Procedimiento General para la formación de sales de HCl / bis-HCl a partir de la base libre.

**Ejemplo 21:** (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-piperidin-4-ilmetanona



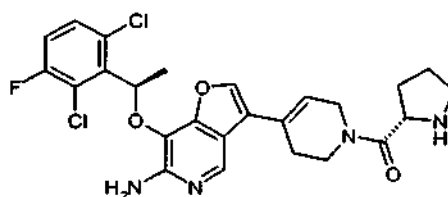
15 **Procedimiento General C:** una mezcla de 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)isonipécótico (10,8 mg, 0,0474 mmol), TBTU (11,4 mg, 0,0355 mmol), DIPEA (0,02 ml, 0,1 mmol) y DCM (2 ml, 0,03 mol) se agitó a ta durante 10 min. El material se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La fase orgánica se concentró al vacío, se volvió a disolver en dioxano, y se transfirió a un tubo de cierre hermético. Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,2 ml), y la solución se calentó a 50 °C durante 3 h. El material se concentró al vacío y se volvió a disolver en DMF (0,5 ml). La solución se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,89-2,07 (m, 4 H), 2,50 (s a, 1 H), 2,60 (s a, 1 H), 3,03-3,19 (m, 3 H), 3,45 (dd, J = 13,0, 3,9 Hz, 2 H), 3,78-3,86 (m, 2 H), 4,24 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,49 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 2,3 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 533,10 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,16 min (ZQ2, polar 5 min).

20

25

El compuesto se convirtió en su sal de bis-HCl siguiendo el Procedimiento General para la formación de sales de HCl / bis-HCl a partir de la base libre.

**Ejemplo 22:** (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-(S)-pirrolidin-2-ilmetanona

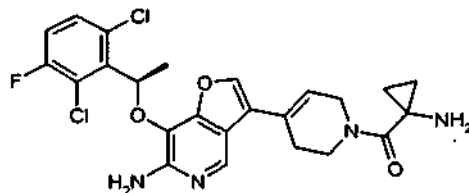


30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General C. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,94-2,14 (m, 3 H), 2,48- ,65 (m, 3 H), 3,33- ,49 (m, 2 H), 3,70-3,88 (m, 1 H), 3,99 (ddd, J = 13,0, 5,7, 5,6 Hz, 1 H), 4,15-4,39 (m, 2 H), 4,64-4,77 (m, 1 H), 6,25-6,33 (m, 1 H), 6,49 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, J

= 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd,  $J = 9,0, 4,9$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  519,07 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,19$  min (ZQ2, polar 5 min).

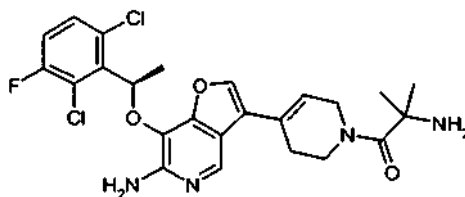
El compuesto se convirtió en su sal de bis-HCl siguiendo el Procedimiento General para la formación de sales de HCl / bis-HCl a partir de la base libre.

5 **Ejemplo 23: (1-Aminociclopropil)-(4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-metanona**



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General C. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta = 0,82 - 0,93$  (m, 4 H), 1,88 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,58 (s a, 2 H), 3,92 (s a, 2 H), 4,34 (s a, 2 H), 6,31 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1 H), 6,50 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd,  $J = 9,0, 4,9$  Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  505,08 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,21$  min (ZQ2, polar 5 min).

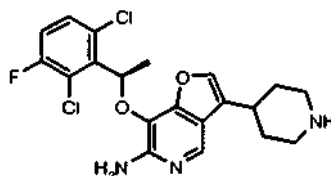
**Ejemplo 24: 2-Amino-1-(4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General C. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta = 1,72$  (s, 6 H), 1,89 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,58 (s a, 2 H), 3,89 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 4,34 (s a, 2 H), 6,31 (s a, 1 H), 6,50 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 7,22 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,40 (dd,  $J = 9,0, 4,9$  Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  507,09 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,14$  min (ZQ2, polar 5 min).

20 El compuesto se convirtió en su sal de bis-HCl siguiendo el Procedimiento General para la formación de sales de HCl/ bis-HCl a partir de la base libre.

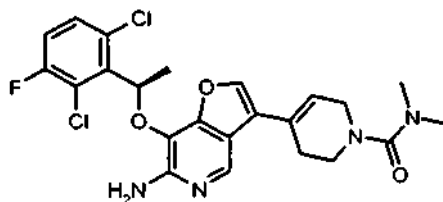
**Ejemplo 25: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-piperidin-4-il-furo[3,2-*c*] piridin-6-ilamina**



25 Una solución de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (5,00 mg, 0,0118 mmol) en EtOAc (2 ml) con paladio (0,53 mg, 0,0050 mmol) sobre carbono se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con un globo de nitrógeno a ta. El globo de nitrógeno se reemplazó con un globo de hidrógeno, y la mezcla se mantuvo en agitación durante 1 h. El globo de hidrógeno se retiró y se reemplazó con el globo de nitrógeno para eliminar todo el gas hidrógeno. El paladio se retiró por filtración, y el producto se cargó sobre una placa de TLC preparativa, eluyendo con 10 % de (NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta = 1,62$  (s a, 2 H), 1,83 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,09-2,22 (m, 2 H), 2,70-2,85 (m, 3 H), 3,11 (s a, 2 H), 6,50-6,57 (m, 1 H), 7,10 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 7,24(s, 1 H), 7,31 (dd,  $J = 9,1, 4,8$  Hz, 1 H), 7,95(s, 1 H).

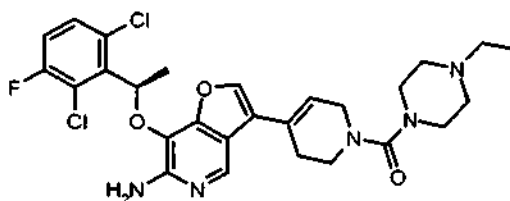
30

**Ejemplo 26: Dimetilamida del ácido 4-{6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico**



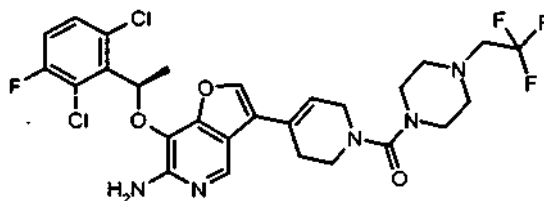
**Procedimiento General D:** una mezcla de 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo (2,39  $\mu$ l, 0,0260 mmol) y DMF (1 ml, 0,01 mol) a la que se cargó con DIPEA (0,02 ml, 0,1 mmol) y se mantuvo en agitación durante 10 min. La mezcla se usó directamente para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1,88 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,50 - 2,57 (m, 2 H), 2,88 (s, 6 H), 3,48 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 2 H), 3,98 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 2 H), 6,26 (t,  $J$  = 3,4 Hz, 1 H), 6,50 (c,  $J$  = 6,7 Hz, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 1 H), 7,39 (dd,  $J$  = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  493,02 [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,82 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 27: (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona**



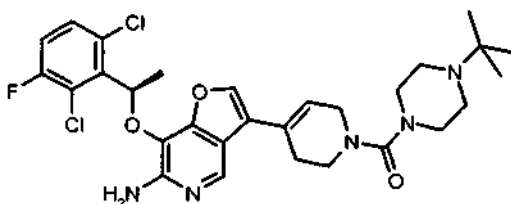
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1,32 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 1,88 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,55 (s a, 2 H), 3,09 (c,  $J$  = 7,2 Hz, 2 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,50 (s a, 4 H), 3,55 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 2 H), 4,06 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 2 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,49 (c,  $J$  = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd,  $J$  = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,18 (s a, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  562,14 [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,12 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 28: (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-il]-metanona**



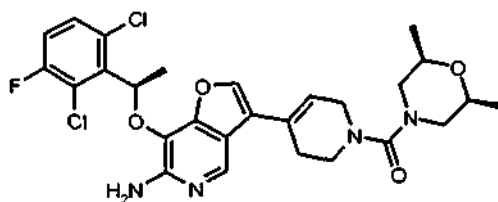
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1,30 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 4 H), 1,85-1,96 (m, 3 H), 2,56 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 2 H), 2,72 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 4 H), 3,04-3,19 (m, 2 H), 3,50 (s a, 2 H), 4,04 (d,  $J$  = 18,9 Hz, 2 H), 6,21-6,33 (m, 1 H), 6,45-6,59 (m, 1 H), 7,17-7,30 (m, 1 H), 7,36-7,49 (m, 1 H), 7,63 (s a, 1 H), 7,69 (s a, 1 H), 8,17-8,28 (m, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  616,05 [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 3,30 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 29: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)-metanona**



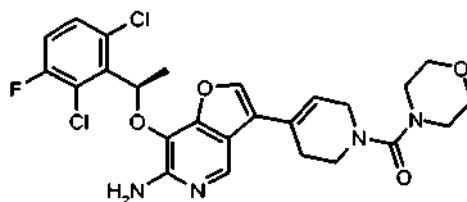
**Procedimiento General E:** una solución de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol) y trifosgeno (14,0 mg, 0,0474 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a 0 °C y se dejó que se calentara a ta. La mezcla se cargó con una solución de diclorhidrato de *terc*-butilpiperazina (30,0 mg, 0,139 mmol) en DCM y DIPEA (0,1 ml, 0,7 mmol) y se agitó a ta durante 10 min. La solución se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La fase orgánica se concentró al vacío, se volvió a disolver en DMF (0,5 ml), y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,42 (s, 9 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,55 (d, *J* = 1,3 Hz, 2 H), 3,31-3,38 (m, 4 H), 3,57 (t, *J* = 5,7 Hz, 6 H), 4,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 590,14 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,26 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 30: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-metanona**

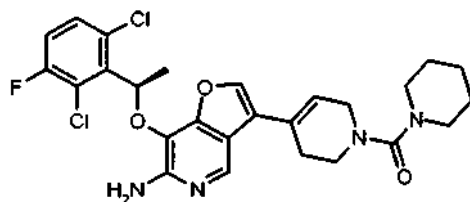


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General E. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 6 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 2,60 (dd, *J* = 13,1, 10,6 Hz, 2 H), 3,47-3,59 (m, 4 H), 3,65 (ddd, *J* = 10,4, 6,3, 2,3 Hz, 2 H), 4,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,20 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 563,09 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,08 min (ZQ2, polar 5 min).

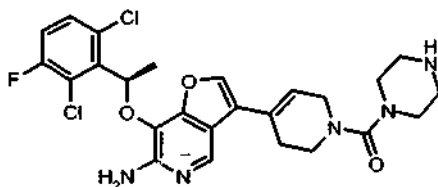
**Ejemplo 31: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-morfolin-4-il)-metanona**



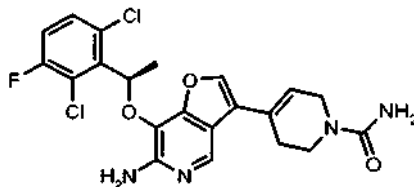
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General E. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,53 (d, *J* = 1,3 Hz, 2 H), 3,27-3,30 (m, 4 H), 3,51 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,67-3,71 (m, 4 H), 4,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 535,06 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,76 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 32: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-piperidin-1-ilmetanona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General E. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,57-1,66 (m, 6 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,49-2,57 (m, 2 H), 3,22-3,28 (m, 4 H), 3,48 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 533,07 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,27 min (ZQ2, polar 5 min).

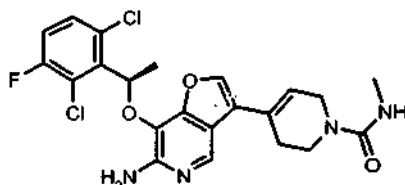
**Ejemplo 33: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-piperazin-1-ilmetanona**

10 Una solución de trifosgeno (4 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,8 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), DIPEA (0,04 ml, 0,2 mmol) y DCM, y la mezcla se dejó calentar a ta. A continuación se añadió una solución de 1-piperazinacarboxilato de *tert*-butilo (8,82 mg, 0,0474 mmol) en DCM, y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. El material se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La fase orgánica se concentró al vacío, se volvió a disolver en dioxano y se transfirió a un tubo de cierre hermético. Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,2 ml), y la solución se calentó a 50 °C durante 3 h. El material se concentró al vacío y se volvió a disolver en DMF (0,5 ml). La solución se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,56 (s a, 2 H), 3,21-3,29 (m, 4 H), 3,44-3,52 (m, 4 H), 3,56 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 534,14 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,16 min (ZQ2, polar 5 min).

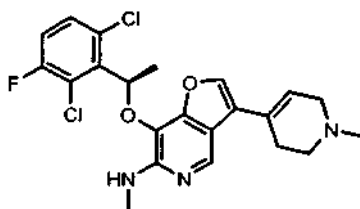
**Ejemplo 34: 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxamida**

25 Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (9,00 mg, 0,0213 mmol), trimetilsilil isocianato (5,31 μl, 0,0392 mmol), DMF (0,5 ml, 0,005 mol) y DIPEA (0,03 ml, 0,2 mmol) se agitó a ta durante 3 h. La solución se tomó directamente para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,85-1,92 (m, 3 H), 2,51 (s a, 2 H), 3,60-3,68 (m, 2 H), 4,10 (s a, 2 H), 6,27 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,52 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,18-7,27 (m, 1 H), 7,36-7,44 (m, 1 H), 7,63-7,70 (m, 1 H), 8,13-8,17 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 465,02 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,49 min (ZQ2, polar 5 min). El compuesto del título también se convirtió en sus sales de mesilato y ácido maleico por precipitación a partir de etanol.

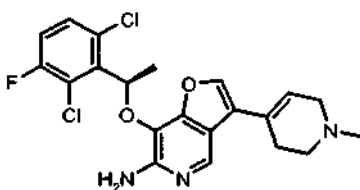


**Ejemplo 35: Metilamida de ácido 4-[6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito para 4-[6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,49 (s a, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 3,63 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,06 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 478,98 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,59 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 36: [7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-il]-metilamina**

15 Una mezcla de 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), yoduro de metilo (6,72 mg, 0,0474 mmol), DIPEA (0,02 ml, 0,1 mmol) y DMF (0,5 ml) se agitó a ta durante 20 min. La solución se usó directamente para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,90 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,50 (s a, 6 H), 3,99 (s a, 2 H), 4,31 (s a, 2 H), 4,87 (s a, 1 H), 6,17 (s a, 1 H), 6,51 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,19 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 450,05 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,55 min (ZQ3, polar 5 min).

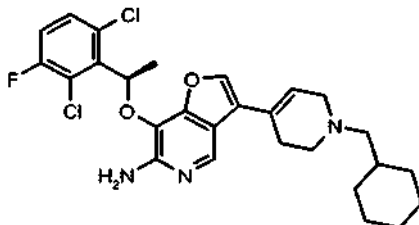
**Ejemplo 37: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

25 **Procedimiento General F:** a una mezcla de 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (7,53 mg, 0,0355 mmol) y DMF (0,5 ml) a ta se añadió una solución de formaldehído al 37 % (0,00353 ml), y se dejó calentar a ta. El material se filtró a través de un lecho de filtro de jeringa, y se usó directamente para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,70-2,77 (m, 5 H), 3,17 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,61 (s a, 2 H), 5,69 (s a, 2 H), 6,16 (s a, 1 H), 6,55 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 436,03 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,23 min (ZQ2, polar 5 min).

30 **Síntesis alternativa:** una mezcla de 1-metil-4-piperidinona (31,1 mg, 0,275 mmol), *terc*-butóxido de litio (46,0 mg, 0,575 mmol), *p*-toluenosulfonilhidrazida (54,0 mg, 0,290 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,5 mg, 0,020 mmol) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (4,6 mg, 0,0050 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml, 32 mmol) en un vial reactor de microondas se evacuó y se llenó con nitrógeno (3 x). Se añadió 3-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (105 mg, 0,250 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C  
35 durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La solución de DCM se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió en primer lugar sobre

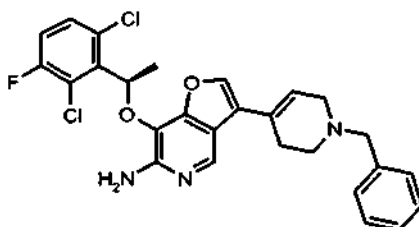
una columna SCX y a continuación sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 38: 3-(1-Ciclohexilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



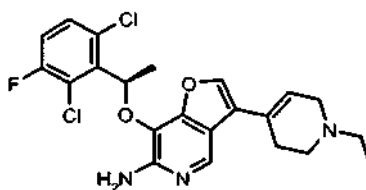
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General F. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,04 (d, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 1,19-1,42 (m, 3 H), 1,71-1,90 (m, 9 H), 2,74 (d, *J* = 1,3 Hz, 2 H), 2,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 3,70 (s a, 2 H), 6,27 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 518,10 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,81 min (ZQ2, polar 5 min).

10 **Ejemplo 39: 3-(1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

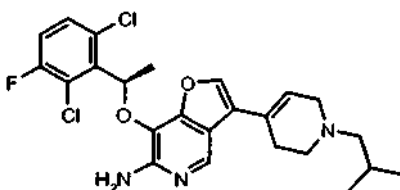


- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General F. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,60-2,69 (m, 2 H), 3,08 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 3,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 7,36-7,47 (m, 6 H), 7,66 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 512,05 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,35 min (ZQ2, polar 5 min).

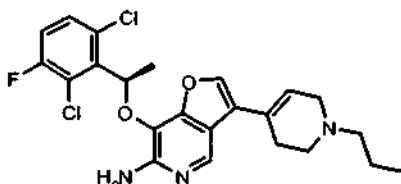
**Ejemplo 40: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



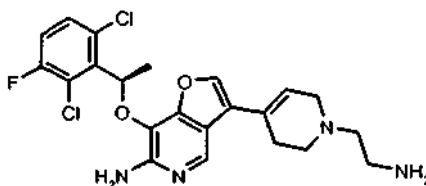
- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General F. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,34-1,49 (m, 3 H), 1,86-1,97 (m, 3 H), 2,78-2,91 (m, 2 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 3,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 3,92 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 6,27-6,38 (m, 1 H), 6,51 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 7,76 (s a, 1 H), 7,81 (s a, 1 H), 8,21 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 450,06 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,20 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 41: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-isobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

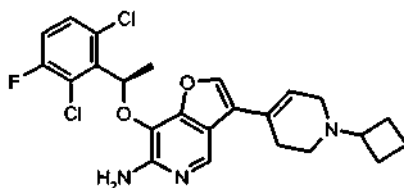
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General F. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,21 (ddd, *J* = 13,5, 6,9, 6,8 Hz, 1 H), 2,79-2,87 (m, 2 H), 3,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 3,48 (t, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,91 (s a, 2 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 478,04 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,29 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 42: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

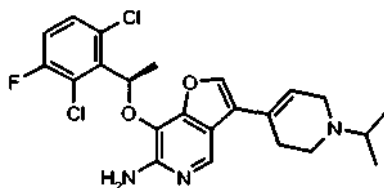
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General F. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,82 (ddd, *J* = 11,2, 7,4, 5,2 Hz, 2 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,78-2,85 (m, 2 H), 3,12-3,19 (m, 2 H), 3,49 (t, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,92 (s a, 2 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,48 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 464,07 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,20 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 43: 3-[1-(2-Aminoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

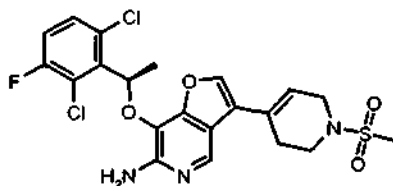
20 Una mezcla de 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (35,0 mg, 0,0829 mmol), *N*-(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (26,4 mg, 0,166 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (19,3 mg, 0,0912 mmol) y DCM (3 ml, 50 mmol) se agitó a ta durante 30 min. La solución se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM y NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se concentró al vacío, se volvió a disolver en 1,4-dioxano y se transfirió a un tubo de cierre hermético. Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La solución se concentró al vacío, se volvió a disolver en DCM y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se concentró al vacío, y se cargó sobre una placa de TLC preparativa, eluyendo con 7 % de (NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) / DCM. La banda que contenía el producto puro se retiró por filtración usando MeOH / DCM 1:1. Se añadió al filtrado HCl 2,0 M en Et<sub>2</sub>O (0,207 ml, 0,414 mmol) para formar la sal de HCl, y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. El material se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de bis-HCl. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 2,79 (ddd, *J* = 19,3, 5,8, 5,7 Hz, 4 H), 3,12 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 3,28 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,27 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 465,04 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,43 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 44: 3-(1-Ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

5 **Procedimiento General G:** a una mezcla de 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (7,53 mg, 0,0355 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) a 0 °C se añadió ciclobutanona (0,00312 ml, 0,0474 mmol) y se dejó calentar a ta. El material se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM y NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La fase orgánica se concentró al vacío y se volvió a disolver en DMF (0,5 ml) para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,85-1,96 (m, 5 H), 2,21-2,32 (m, 2 H), 2,34-2,43 (m, 2 H), 2,76-2,85 (m, 2 H), 3,35 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,72-3,84 (m, 3 H), 6,29 (s a, 1 H), 6,49 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 476,08 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,19 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 45: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General G. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,84-1,91 (m, 3 H), 2,85 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 3,51 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,64 (quint, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 2,8 Hz, 2 H), 6,31 (s a, 1 H), 6,49 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 464,08 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,11 min (ZQ2, polar 5 min).

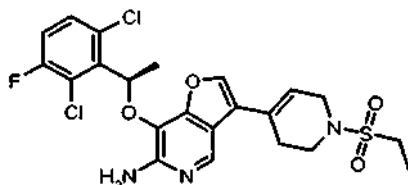
**Ejemplo 46: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

25 **Procedimiento General H:** una mezcla de 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (8,00 mg, 0,0189 mmol), DIPEA (0,02 ml, 0,09 mmol) y DMF (1 ml) a ta se cargó con cloruro de metanosulfonilo (4,34 mg, 0,0379 mmol) y a continuación se inactivó inmediatamente con una gota de agua. La solución se usó directamente para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,57-2,64 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,49 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,97 (d, J = 3,0 Hz, 2 H), 6,30 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,49 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 499,95 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,92 min (ZQ2, polar 5 min).

30 *El compuesto se preparó a mayor escala y se convirtió en la sal de HCl como sigue continuación:* una mezcla de 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (35,0 mg, 0,0829 mmol), DIPEA (70 μl, 0,4 mmol) y DCM (3 ml, 40 mmol) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (9,97 mg, 0,0870 mmol) en DCM. La mezcla se mantuvo en agitación a -78 °C durante 1 h. Se añadieron unas pocas gotas de agua para inactivar, y la solución se transfirió a un embudo de decantación, lavando con NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se concentró al vacío y se cargó sobre una placa de TLC preparativa, eluyendo con 3 % de (NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) / DCM. La banda que contenía el producto puro se recogió, y el producto

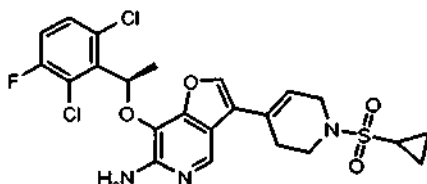
se eluyó usando MeOH / DCM 1:1. Se añadió a la solución del producto HCl 2,0 M en Et<sub>2</sub>O (0,207 ml, 0,414 mmol) para formar la sal de HCl, y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. El material se concentró al vacío para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.

5 **Ejemplo 47: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-etanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



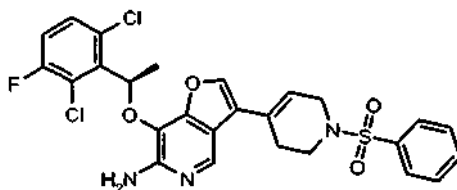
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General H. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,53-2,61 (m, 2 H), 3,10 (c, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 3,55 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,03 (d, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 6,26-6,33 (m, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 513,98 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,03 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 48: 3-(1-Ciclopropanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



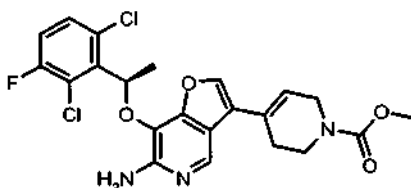
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General H. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 0,98 -1,05 (m, 2 H), 1,06-1,13 (m, 2 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,48-2,56 (m, 1 H), 2,58-2,65 (m, 2 H), 3,56 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,04 (d, *J* = 3,0 Hz, 2 H), 6,30 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 526,03 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,31 min (ZQ2, polar 5 min).

20 **Ejemplo 49: 3-(1-Bencenosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



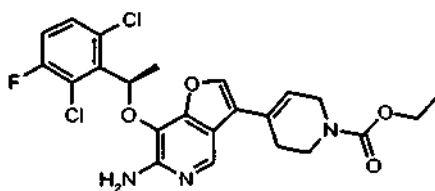
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General H. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,48-2,55 (m, 2 H), 3,32-3,38 (m, 2 H), 3,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 6,20 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 6,47 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,58-7,69 (m, 4 H), 7,82-7,87 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 562,01 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,48 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 50: Éster de metilo del ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico**



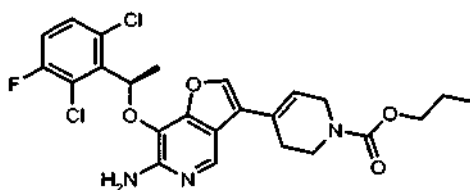
**Procedimiento General I:** una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (8,00 mg, 0,0189 mmol), DIPEA (0,02 ml, 0,09 mmol) y DMF (0,5 ml) a 0 °C se cargó con cloroformato de metilo (3,58 mg, 0,0379 mmol) y a continuación se inactivó inmediatamente con 1 gota de agua. El material se pasó a través de un lecho de filtro de jeringa, y la solución se usó directamente para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,51 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 3,68-3,73 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,17 (s a, 2 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,51 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,20-7,27 (m, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 479,99 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 3,08 min (ZQ2, polar 5 min).

10 **Ejemplo 51: Éster de etilo del ácido 4-[6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico**



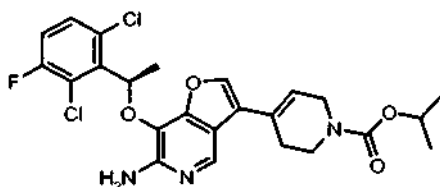
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General I. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,49 (d, *J* = 1,3 Hz, 2 H), 3,62-3,72 (m, 2 H), 4,16 (c, *J* = 7,1 Hz, 4 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 494,02 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 3,28 min (ZQ2, polar 5 min).

15 **Ejemplo 52: Éster de propilo del ácido 4-[6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico**



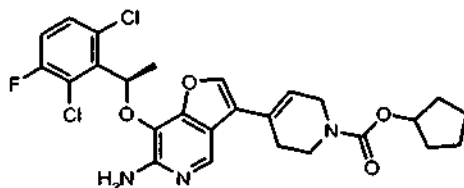
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General I. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,64-1,73 (m, 2 H), 1,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,49 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 3,63-3,74 (m, 2 H), 4,07 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 508,05 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 3,51 min (ZQ2, polar 5 min).

25 **Ejemplo 53: Éster de isopropilo del ácido 4-[6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico**

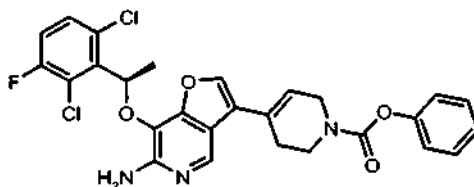


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General I. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 6 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,49 (d, *J* = 1,3 Hz, 2 H), 3,65-3,71 (m, 2 H), 4,14 (s a, 2 H), 4,91-4,95 (m, 1 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 508,10 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 3,67 min (ZQ3, polar 5 min).

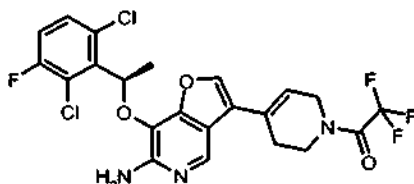
30

**Ejemplo 54: Éster de ciclopentilo del ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico**

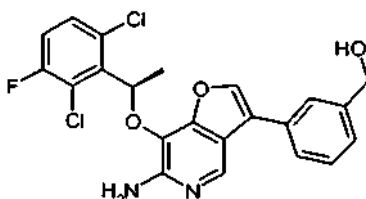
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General I. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,59-1,68 (m, 2 H), 1,70-1,79 (m, 4 H), 1,84-1,91 (m, 5 H), 2,48 (s a, 2 H), 3,67 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 5,07-5,13 (m, 1 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 534,08 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,81 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 55: Éster de fenilo del ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General I. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,58 (s a, 2 H), 3,77 (s a, 1 H), 3,92 (s a, 1 H), 4,23 (s a, 1 H), 4,41 (s a, 1 H), 6,33 (s a, 1 H), 6,51 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,19-7,26 (m, 2 H), 7,36-7,43 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 542,04 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,56 min (ZQ2, polar 5 min).

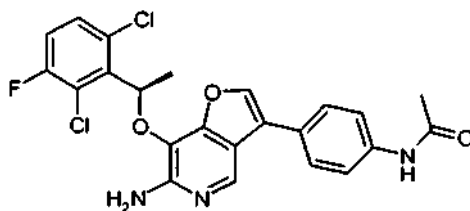
**15 Ejemplo 56: 1-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-2,2,2-trifluoroetanol**

20 A una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,29 mg, 0,0024 mmol), trietilamina (0,00396 ml, 0,0284 mmol) y DCM (1 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (5,47 mg, 0,0260 mmol), y la solución se dejó calentar a ta durante una noche. El material se transfirió a un embudo de decantación, y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La fase orgánica se concentró al vacío, a continuación se volvió a disolver en una cantidad mínima de DCM / MeOH y se cargó sobre una placa de TLC preparativa, eluyendo con 5 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,53-2,65 (m, 2 H), 3,84-3,94 (m, 2 H), 4,31-4,40 (m, 2 H), 6,24-6,32 (m, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,64-7,72 (m, 1 H), 8,19-8,22 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 517,98 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,64 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 57: (3-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)metanol**

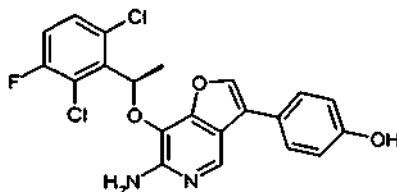
**Procedimiento General J:** a una solución de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0238 mmol, 1 eq.), un ácido borónico o boronato (0,476 mmol, 2 eq.), y carbonato potásico (9,9 mg, 0,0714, 3 eq.) en dioxano (0,9 ml) y agua (0,3 ml) se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1 mg, 0,001 mmol, 0,05 eq.). La mezcla se evacuó al vacío y se relleno con nitrógeno 3 veces y se sometió a reactor microondas CEM a 100 °C durante 30 min con agitación activada y refrigeración desactivada. La mezcla en bruto se pasó a través de 500 mg de TioI-SPE para retirar el Pd. La solución transparente se sometió a un sistema de purificación dirigida a masas para su purificación. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 4,56 (s, 2 H), 5,64 (s, 2 H), 6,28 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,38-7,48 (m, 2 H), 7,50-7,58 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 447,15, 449,13 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,84 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 58: N-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)acetamida**



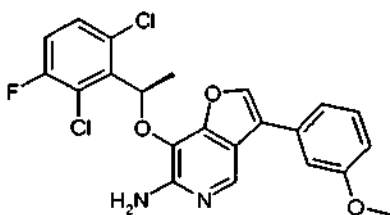
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 474,17, 476,17 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,83 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 59: 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenol**



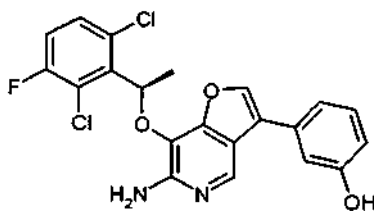
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 433,14, 435,14 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,86 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 60: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(3-metoxi-fenil)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 447,16, 449,14 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,00 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

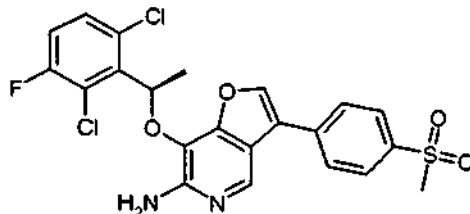
**Ejemplo 61: 3-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenol**





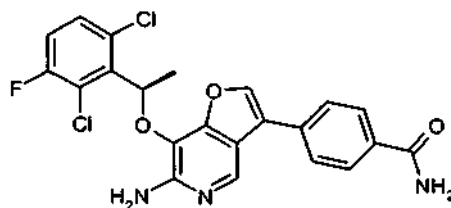
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  433,14, 435,14 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,88 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 62: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(4-metano-sulfonilfenil)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



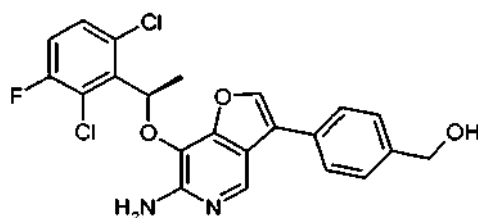
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  495,13, 497,13 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,89 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 63: 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}benzamida**



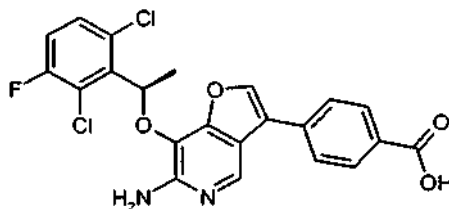
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  460,14, 462,14 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,78 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 64: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-fenil)metanol**

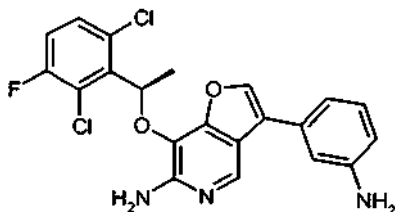


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  447,17, 449,13 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,84 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

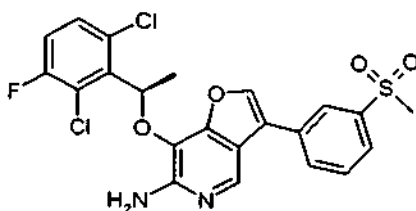
- 15 **Ejemplo 65: Ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}benzoico**



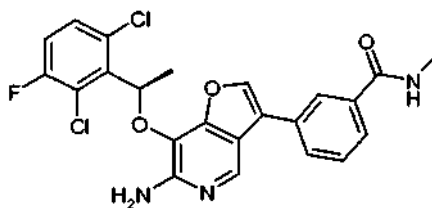
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  461,13, 463,12 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,87 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 66: 3-(3-Aminofenil)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 432,16, 434,17 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>*=0,81 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

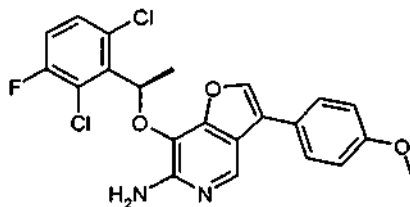
**5 Ejemplo 67: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluor-fenil)etoxi]-3-(3-metano-sulfonilfenil)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 495,13, 497,13 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,88 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

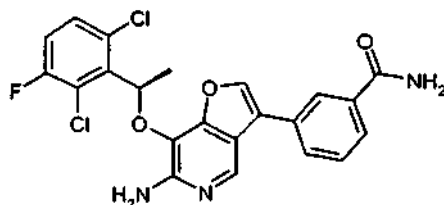
**Ejemplo 68: 3-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-metilbenzamida**

10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 474,17, 476,17 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,82 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

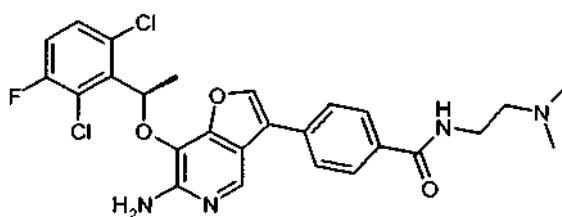
**Ejemplo 69: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(4-metoxifenil)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 447,17, 449,16 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,99 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 70: 3-[6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il]benzamida**

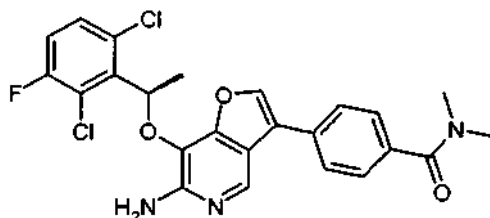
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  460,17, 462,18 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,78 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **Ejemplo 71: 4-[6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il]-N-(2-dimetil-aminoetil)benzamida**

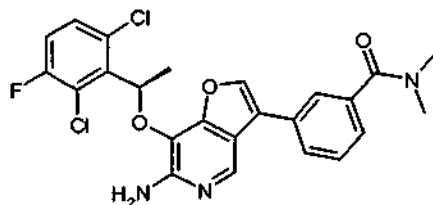


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  531,26, 533,26 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,65 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

10 **Ejemplo 72: 4-[6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il]-N,N-dimetil-benzamida**

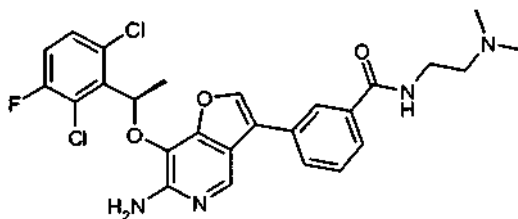


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  488,20, 490,20 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,84 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 73: 3-[6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il]-N,N-dimetil-benzamida**

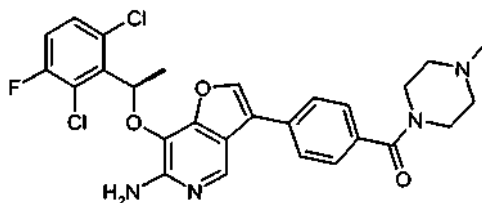
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  488,21, 490,20 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,85 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 74:** 3-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-(2-dimetil-aminoetil)benzamida



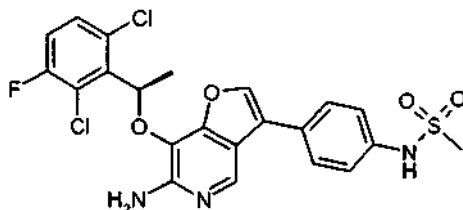
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 531,24, 533,25 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,65 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 75:** (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona



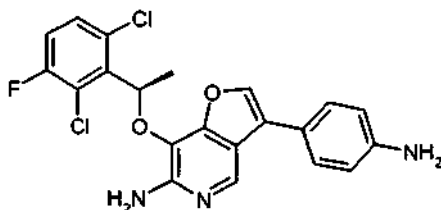
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 543,25,17, 545,22 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,65 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 76:** *N*-(4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]fenil)metanosulfonamida

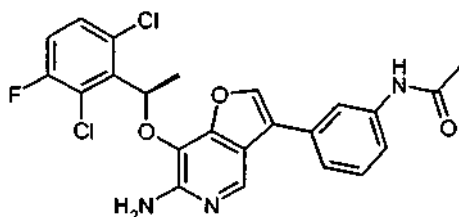


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 510,16, 512,15 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,87 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 77:** 3-(4-Aminofenil)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina

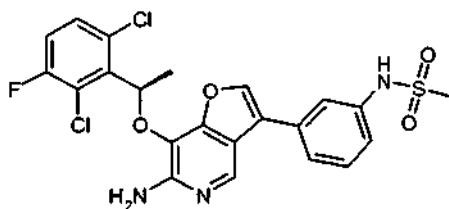


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 432,17, 434,17 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,81 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 78: *N*-(3-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)acetamida**

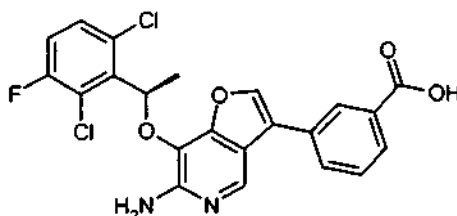
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 474,20, 476,17 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,84 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **Ejemplo 79: *N*-(3-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida**



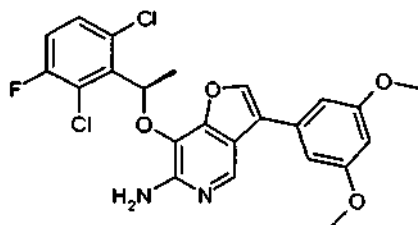
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 510,18, 512,15 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,88 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

10 **Ejemplo 80: Ácido 3-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}benzoico**



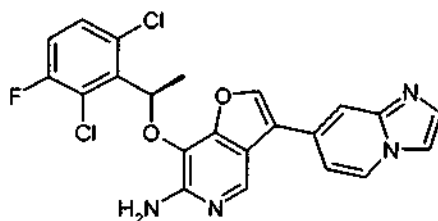
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 461,16, 463,16 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,85 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 81: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(3,5-dimetoxifenil)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



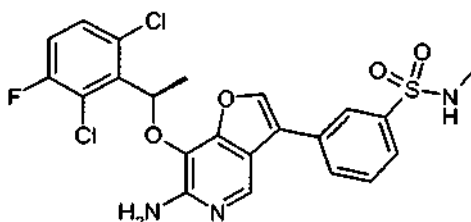
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 477,20, 479,19 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,01 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 82: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilfuro[3,2-c]piridin-6-ilamina**

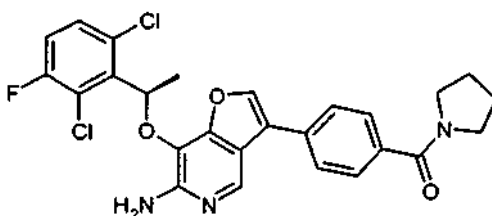
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 457,16, 459,16 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **Ejemplo 83: 3-[6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il]-N-metilbencenosulfonamida**



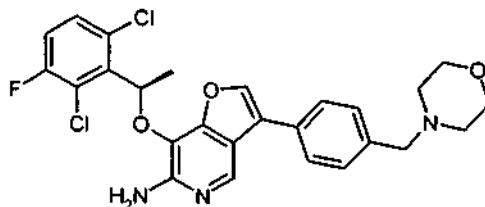
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 510,13, 512,16 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,90 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

10 **Ejemplo 84: (4-[6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il]fenil)pirrolidin-1-ilmetanona**

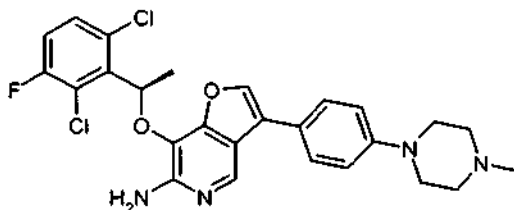


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 514,23, 516,21 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,89 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

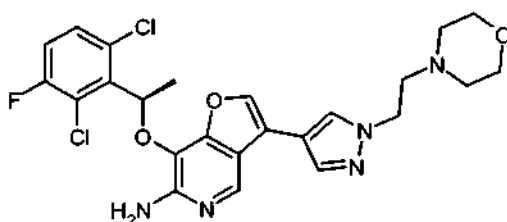
15 **Ejemplo 85: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



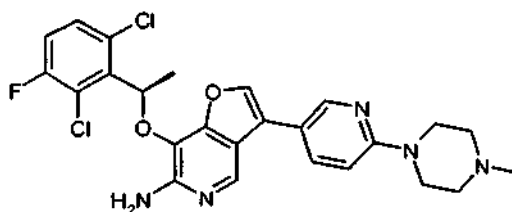
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 516,25, 518,27 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,66 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 86: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluor-fenil)etoxi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

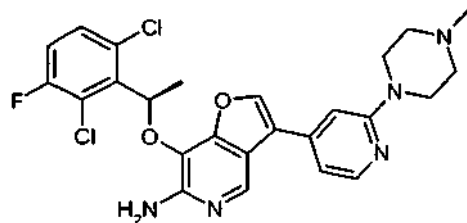
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 515,28,17, 513,27 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,68 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**5 Ejemplo 87: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

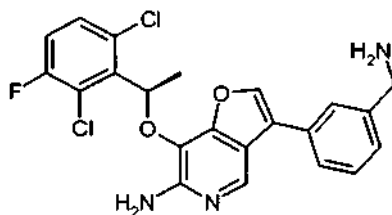
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 520,27, 522,26 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,63 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**10 Ejemplo 88: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

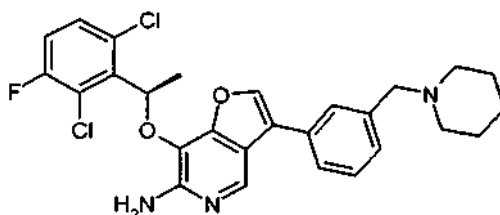
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 516,27, 518,25 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,65 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**15 Ejemplo 89: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

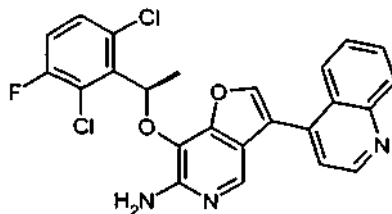
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 516,25, 518,27 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,66 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 90: 3-(3-Aminometilfenil)-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 446,20, 448,21 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,65 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

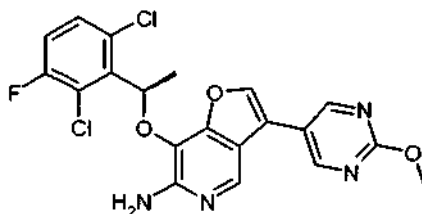
**5 Ejemplo 91: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 514,30, 516,27 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,72 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 92: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-quinolin-4-ilfuro[3,2-c]piridin-6-ilamina**

10

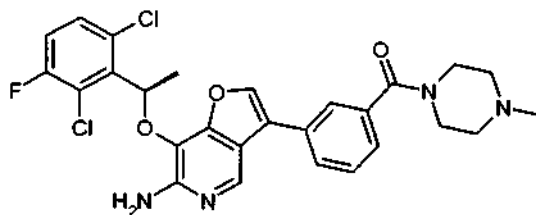
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 468,18, 470,17 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,88 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 93: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(2-metoxipirimidin-5-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 449,17, 451,16 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,84 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

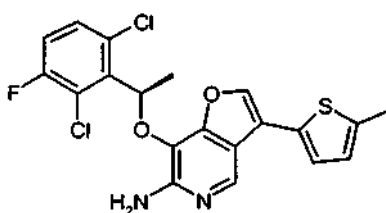


**Ejemplo 94:** (3-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)(4-metil-piperazin-1-il)metanona



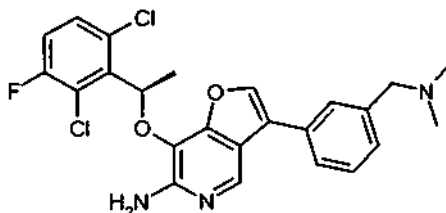
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 543,25, 545,27 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 95:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-metiltiofen-2-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



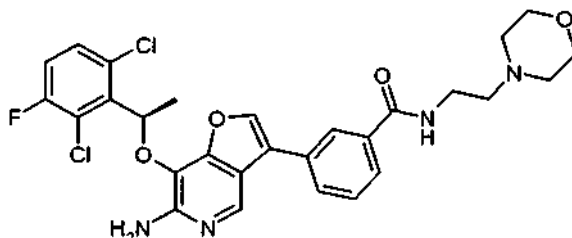
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 437,14, 439,11 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,10 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 96:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(3-dimetil-aminometilfenil)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



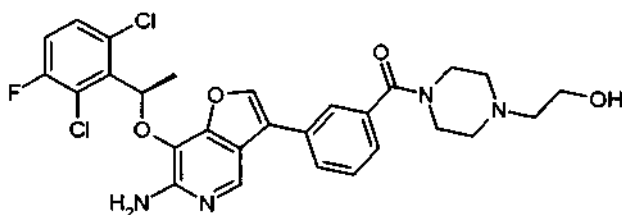
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 474,21, 476,21 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,66 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

15 **Ejemplo 97:** 3-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-(2-morfolin-4-iletíl)benzamida



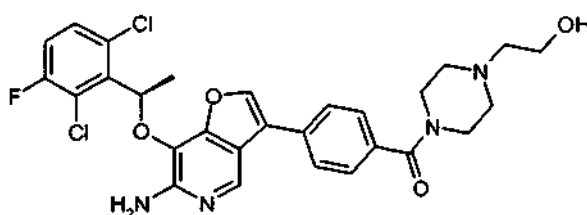
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 573,21, 575,21 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,67 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

20 **Ejemplo 98:** (3-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona



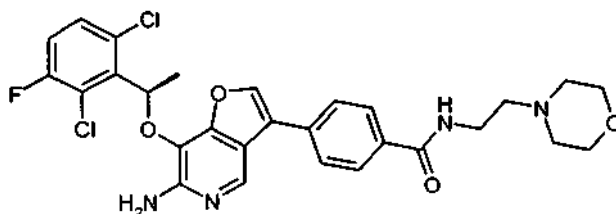
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  573,21, 575,22 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,65 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **Ejemplo 99:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]metanona



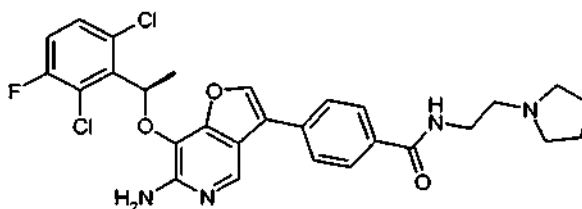
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  573,21, 575,19 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

10 **Ejemplo 100:** 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-(2-morfolin-4-ilet)benzamida



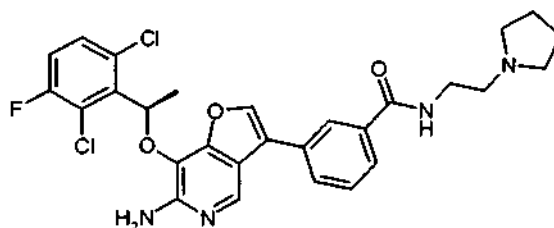
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  573,21, 575,21 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,67 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

15 **Ejemplo 101:** 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-(2-pirrolidin-1-ilet)benzamida



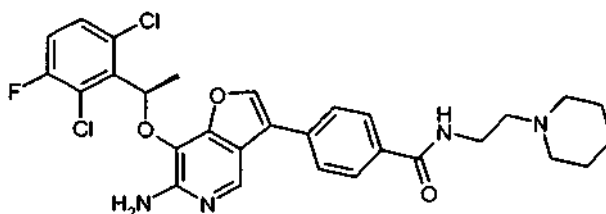
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  557,23, 559,20 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,68 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 102:** 3-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-(2-pirrolidin-1-ilet)il)benzamida



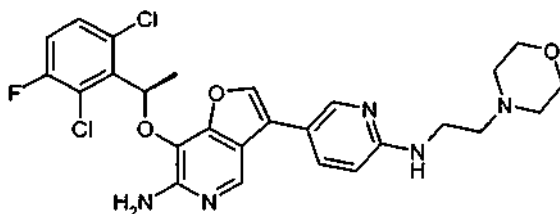
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 557,21, 559,25 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,68 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 103:** 4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-(2-piperidin-1-ilet)il)benzamida



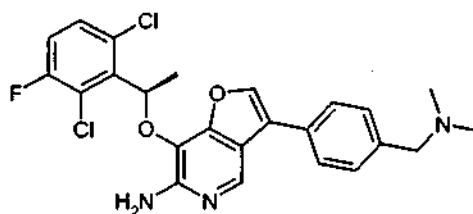
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 571,26, 573,26 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,70 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 104:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)piridin-3-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



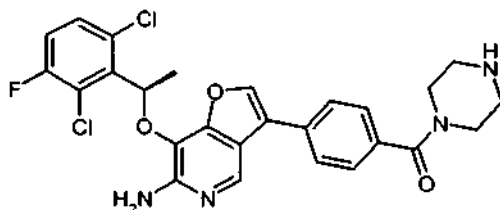
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 546,22, 548,22 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,63 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 105:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(4-dimetilaminometilfenil)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 474,17, 476,18 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,66 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

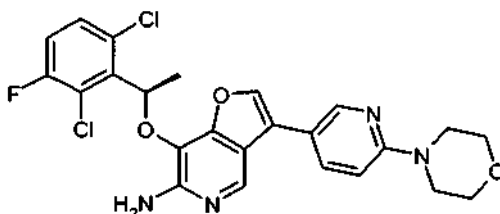
**Ejemplo 106:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)piperazin-1-ilmetanona



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 529,18, 531,22 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

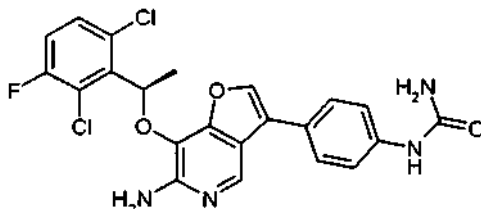
El compuesto se convirtió en su sal de bis-HCl siguiendo el Procedimiento General para la formación de sales de HCl / bis-HCl a partir de la base libre.

**Ejemplo 107:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



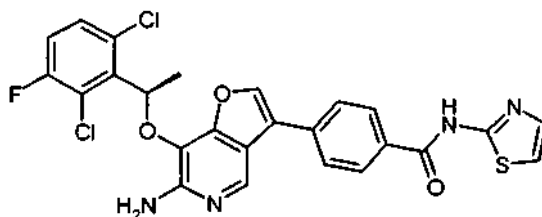
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 503,16, 505,16 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,83 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 108:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)urea

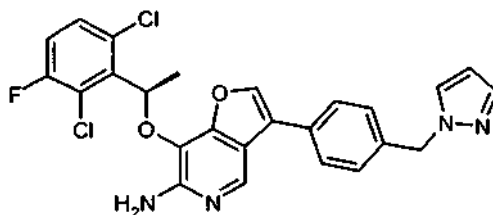


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 475,15, 477,12 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,79 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

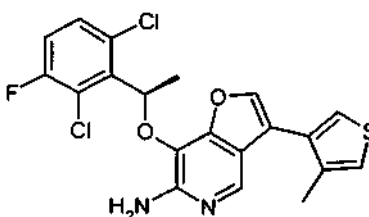
**Ejemplo 109:** 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-tiazol-2-ilbenzamida



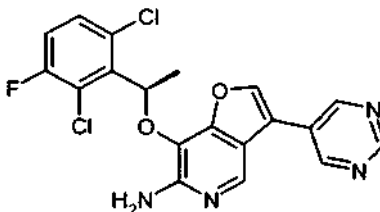
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 543,16, 545,16 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,95 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 110: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(4-pirazol-1-ilmetilfenil)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 497,21, 499,21 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,96 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

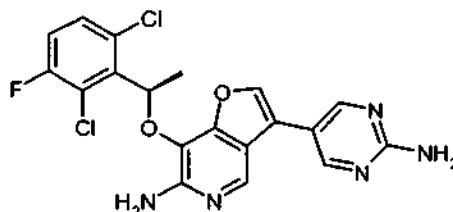
**5 Ejemplo 111: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(4-metilfeno-3-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 437,09, 439,05 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,02 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

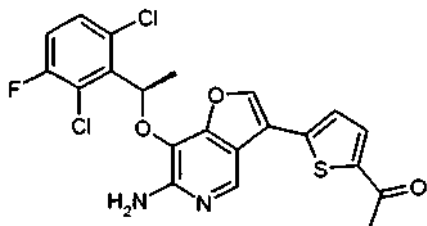
**Ejemplo 112: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-pirimidin-5-ilfuro[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

10

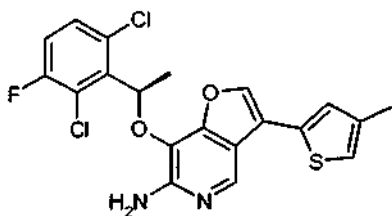
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 419,09, 421,10 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,78 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 113: 3-(2-Amino-pirimidin-5-il)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

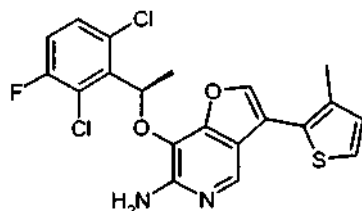
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 434,08, 436,08 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,74 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 114: 1-(5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofen-2-il)etanona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 465,07, 467,06 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,00 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

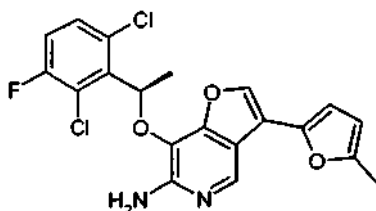
5 **Ejemplo 115: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(4-metiltiofen-2-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 437,07, 439,05 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,10 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

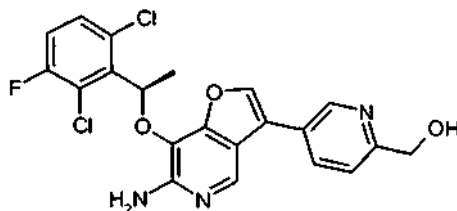
**Ejemplo 116: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(3-metiltiofen-2-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

10

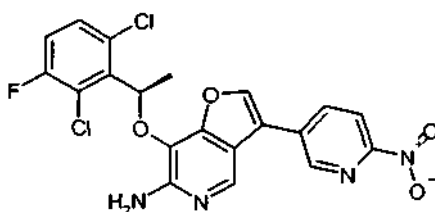
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 437,06, 439,05 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,06 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 117: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-metilfuran-2-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

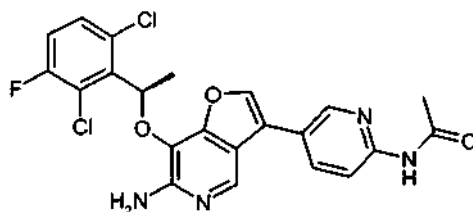
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 421,10,09, 423,09 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,04 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 118: (5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}piridin-2-il)metanol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 448,11, 450,11 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,72 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

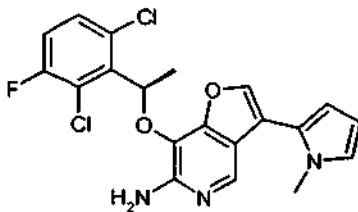
5 **Ejemplo 119: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(6-nitropiridin-3-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 463,07, 465,07 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,94 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 120: *N*-(5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}piridin-2-il)acetamida**

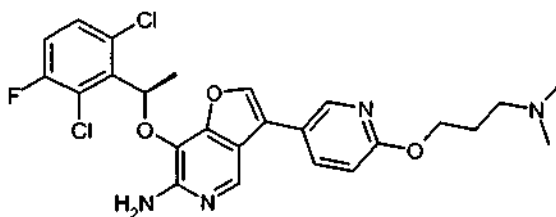
10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 475,10, 477,10 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,81 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 121: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

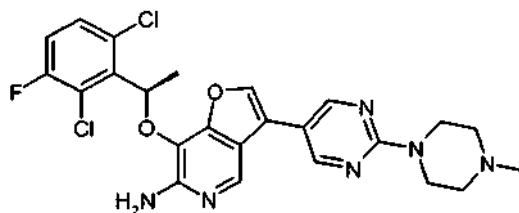
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 420,09, 422,11 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,93 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 122:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



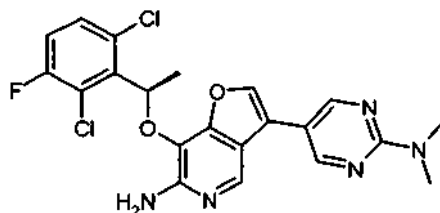
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 519,20, 521,19 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,68 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 123:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



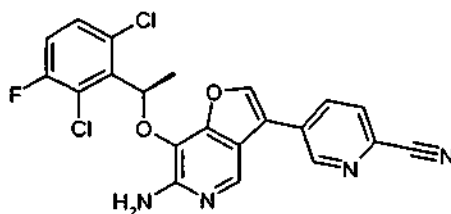
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 517,16, 519,17 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,66 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 124:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(2-dimetilaminopirimidin-5-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



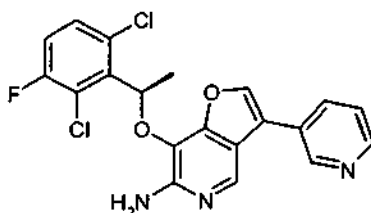
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 462,14, 464,14 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,91 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 125:** 5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}piridin-2-carbonitrilo

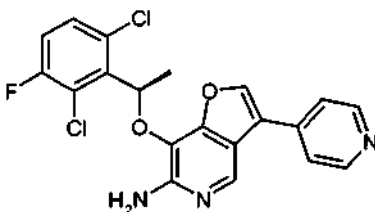


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 443,07, 445,07 (100, 69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,95 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

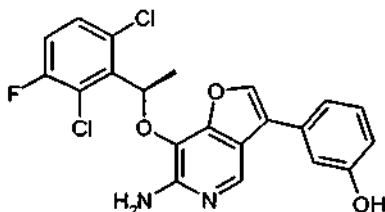


**Ejemplo 126: 7-[(R)-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-piridin-3-ilfuro[3,2-c]piridin-6-ilamina**

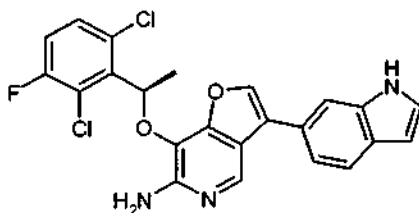
**Procedimiento General K:** una mezcla de 3-bromo-7-[(1R)-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (20 mg, 0,05 mmol), ácido 3-piridilborónico (7 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (20 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,4 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min en un microondas Biotage. La mezcla se pasó a continuación a través de una resina PL-Tiol MP SPE+ y se concentró al vacío. La purificación mediante un sistema de purificación dirigida a masas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 14 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,70 (s a, 2H), 6,27 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 3H), 8,13 (ddd, J = 8,2, 2,0, 1,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 418,04/420,02 (100/30) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,55 min (ZQ3: no polar 5 min).

**Ejemplo 127: 7-[(R)-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-piridin-4-ilfuro[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General K. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1,85 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 5,74 (s, 2H), 6,25 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,59-8,65 (m, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 418,04/420,02 (100/90) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,30 min (ZQ3: no polar 5 min).

**Ejemplo 128: 3-[6-Amino-7-[(R)-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il]fenol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General K. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 5,64 (s a, 2H), 6,27 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,46 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,57 (s a, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 433,05/434,96 (100/35) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,65 min (ZQ3: no polar 5 min).

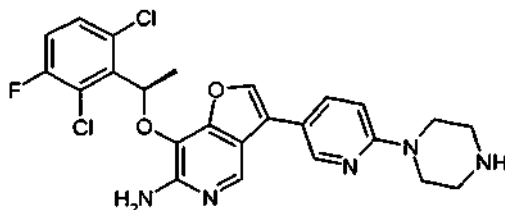
**Ejemplo 129: 7-[(R)-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1H-indol-6-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General K. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 5,62 (s a, 2H), 6,31 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,44-6,47 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 11,14 (s a, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 456,04/458,02 (100/90) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,99 min (ZQ3: no polar 5 min).

5

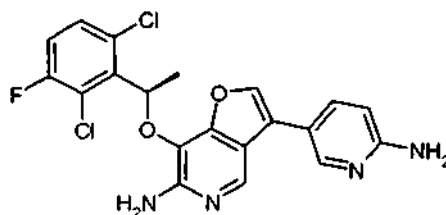
**Ejemplo 130: 7-[(*R*)-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General K. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,83-2,89 (m, 4H), 3,49-3,54 (m, 4H), 5,62 (s a, 2H), 6,27 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 502,09/504,06 (70/60) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,72 min (ZQ3: no polar 5 min).

10

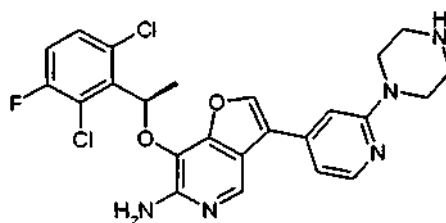
**Ejemplo 131: 3-(6-Amino-piridin-3-il)-7-[(*R*)-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General K. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 5,60 (s a, 2H), 6,11 (s a, 2H), 6,26 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,5, 2,40 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,24 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 433,05/435,03 (100/98) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,70 min (ZQ3: no polar 5 min).

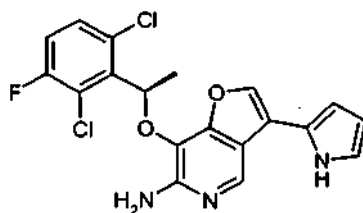
15

**Ejemplo 132: 7-[(*R*)-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

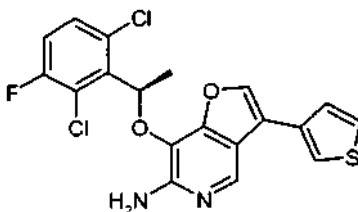


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General K. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,87-2,94 (m, 4H), 3,52-3,58 (m, 4H), 5,69 (s a, 2H), 6,25 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,03 (s a, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 502,09/504,06 (70/60) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,74 min (ZQ3: no polar 5 min).

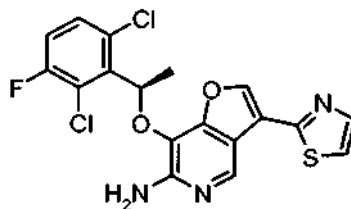
20

**Ejemplo 133: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1H-pirrol-2-il)furo[3,2-c]piridin-6-amina**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General K. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 6,22 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 3,4, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,22 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 406,03/408,01 (100/90) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,60 min (ZQ3: no polar 5 min).

**Ejemplo 134: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-tiofen-3-ilfuro[3,2-c]piridin-6-ilamina**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General K. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 5,64 (s a, 2H), 6,26 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 2,7, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 422,95/424,98 (100/90) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,54 min (ZQ3: polar 5 min).

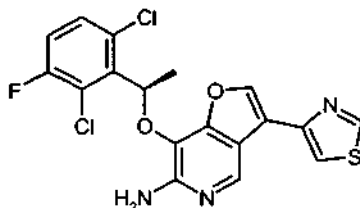
**Ejemplo 135: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-tiazol-2-ilfuro[3,2-c]piridin-6-ilamina**

15 Una mezcla de 3-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (49,0 mg, 0,117 mmol), KF (44 mg, 0,75 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13 mg, 0,011 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml, 13 mmol) en un reactor de microondas vial se evacuó y se rellenó éste con nitrógeno (3 x). Se añadió 2-tributilestanniltiazol (50 µl, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 min en un reactor de microondas. Se añadió una cantidad adicional de 2-tributilestanniltiazol (50 µl, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La solución de DCM se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH y se realizó una purificación previa pasando la solución a través de un cartucho de tior SPE (500 mg / 6 ml, PL-Tior MP SPE+). El material obtenido en el tratamiento con tior SPE se cromatografió sobre gel de sílice [cartucho de 10 g / 70 ml, eluyendo con DCM → 10 % de EtOAc en DCM → 15 % de EtOAc en DCM → 20 % de EtOAc en DCM]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío, se cromatografiaron sobre una columna SCX (cartucho de 1 g / 6 ml), y la fracción que eluyó con NH<sub>3</sub>/MeOH se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una película de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 9,2 Hz, 1H), 6,56 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,83 (s a, 2H), 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* = 423,96/425,90/427,93 (100/95/27) [MH<sup>+</sup>], 234,03 (30) [MH<sup>+</sup> - 3-F-2,6-di-Cl-Ph-CH=CH<sub>2</sub>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,65 min (polar 5 min, ZQ3).

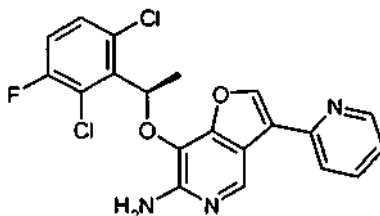
20

25

30

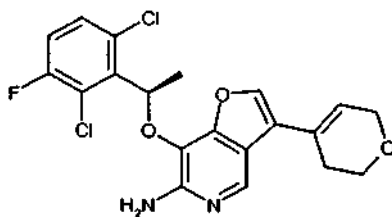
**Ejemplo 136: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-tiazol-4-ilfuro[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

A una solución de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (32,6 mg, 0,0776 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiazol (18,0 mg, 0,0854 mmol) en 1,4-dioxano (1,1 ml, 14 mmol) en un tubo de reactor de microondas se añadieron PS-PPh<sub>3</sub>-Pd (carga de 0,10 mmol/g; 45 mg, 0,0045 mmol; Argonaut) y una solución de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52,1 mg, 0,160 mmol) en H<sub>2</sub>O (0,33 ml, 18 mmol). El tubo se cerró herméticamente, se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3 x), y se calentó en el reactor de microondas a 105 °C durante 30 min. Se añadió una cantidad adicional de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiazol (21 mg, 0,099 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 105 °C durante 30 min. Se añadió a la mezcla de reacción una solución del 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiazol restante (61 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (0,30 ml, 3,8 mmol), que a continuación se calentó a 105 °C durante 45 min. La resina se retiró por filtración y se lavó con DCM. El filtrado y los lavados combinados se diluyeron con DCM hasta ≈ 50 ml, se lavaron con agua y salmuera, se sacaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron en al vacío. El residuo se sometió a MDP para purificación. Las fracciones de producto se combinaron y se secaron al vacío durante una noche. El producto se cromatografió sobre una columna SCX (500 mg / 3 ml), y la fracción que eluyó con NH<sub>3</sub>/MeOH se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título forma de una película de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 8,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,0, 8,8 Hz, 1H), 6,62 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,29 (s a, 2H), 1,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* = 423,90/425,88/427,86 (98/100/28) [MH<sup>+</sup>], 234,00 (25) [MH<sup>+</sup> -3-F-2,6-di-Cl-Ph-CH=CH<sub>2</sub>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 3,33 min (polar 5 min, ZQ3).

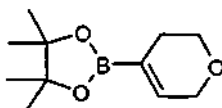
**Ejemplo 137: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-piridin-2-ilfuro[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

Una mezcla de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (49,0 mg, 0,117 mmol), KF (44 mg, 0,75 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13 mg, 0,011 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml, 13 mmol) en un vial de reactor de microondas se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3 x). Se añadió 2-(1,1,1-tributylestannil)piridina (90 % pura; 60 μl, 0,17 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 min. Se añadió una cantidad adicional de 2-(1,1,1-tributylestannil)piridina (90 % pura; 30 μl, 0,083 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante un total de 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La solución de DCM se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH y se realizó una purificación previa pasando la solución a través de un cartucho de tior SPE (500 mg / 6 ml, PL-Tior MP SPE+). El material obtenido en el tratamiento con tior SPE se cromatografió sobre una columna SCX (cartucho de 1 g / 6 ml), y la fracción que eluyó con NH<sub>3</sub>/MeOH se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice [cartucho de 10 g / 70 ml, eluyendo con DCM → 10 % de EtOAc en DCM → 15 % de EtOAc en DCM → 20 % de EtOAc en DCM → 30 % de EtOAc en DCM]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 8,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 4,4, Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,2, 5,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 8,0 Hz, 1H), 6,56 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (s a, 2H), 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* = 417,94/419,91/421,93 (100/80/15) [MH<sup>+</sup>], 228,03 (19) [MH<sup>+</sup> -3-F-2,6-di-Cl-Ph-CH=CH<sub>2</sub>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 3,27 min (polar 5 min, ZQ3).

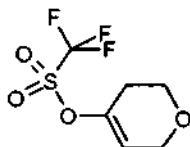
40

**Ejemplo 138: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

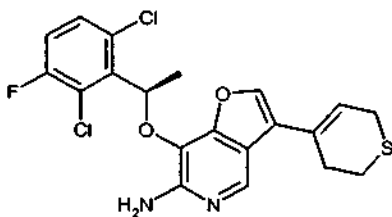
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A con los materiales de partida 3-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,86 (d, 3H), 2,40-2,52 (m, 2H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,36 (c, J = 2,5 Hz, 2H), 4,77 (s a, 2H), 6,24 (s a, 1H), 6,52 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 7,01-7,10 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 423,02 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 424,94 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC: t<sub>R</sub> = 3,34 min (polar 5 min, ZQ3).

**4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano**

10 *Procedimiento General L:* una mezcla de éster de 3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo del ácido trifluorometanosulfónico (0,072 g, 0,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,118 g, 0,465 mmol), (1,1'-Bis-(difenilfosfino)-ferroceno dicloruro de paladio (0,034 g, 0,046 mmol) y AcOK (0,0761 g, 0,775 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar el complejo de Pd. La mezcla resultante se diluyó con DCM (20 mg), se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 15 ml), se concentró a presión reducida y se purificó sobre gel de sílice (Hexanos: EtOAc 10:1 → 5:1). El material resultante se usó directamente en la etapa anterior.

**Éster de 3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo del ácido trifluorometanosulfónico**

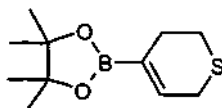
20 *Procedimiento General M:* a una solución de LDA en THF preparada recientemente se añadió tetrahydro-4H-pirano-4-ona (0,200 g, 2,00 mmol) a -78 °C gota a gota. La mezcla se calentó hasta ta durante 30 min y a continuación se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,93 g, 2,60 mmol) en 4 ml de THF a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó hasta ta y se agitó durante un período adicional de 3 h. Se trató con 30 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 % de EtOAc en Hexanos → 20 % de EtOAc en Hexanos). El producto se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 2,35-2,56 (m, 2H), 3,78-3,93 (m, 2H), 4,23 (c, J = 3,0 Hz, 2H), 5,91 (tt, J = 2,9, 1,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 139: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A con los materiales de partida 3-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina y 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-

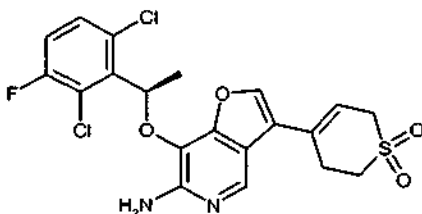
tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,47-2,68 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,20-3,46 (m, 2H), 4,68 (s a, 2H), 6,31-6,38 (m, 1H), 6,44 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 440,94 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC: *t*<sub>R</sub> = 3,69 min (polar 5 min, ZQ3).

5 **2-(3,6-Dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano**



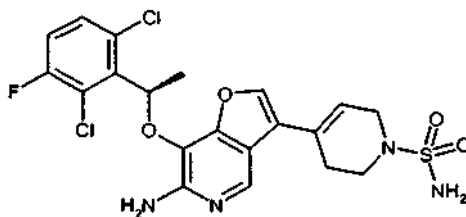
El compuesto se preparó de acuerdo con los Procedimientos generales M y L, usando tetrahidrotiopiran-4-ona, y se usó directamente en la etapa anterior.

10 **Ejemplo 140: 7-[(1*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,1-dioxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**

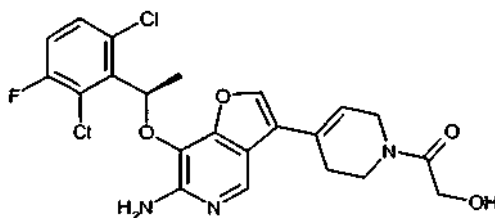


15 A una solución de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (0,030 g, 0,068 mmol) en DCM se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,023 g, 0,13 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución sat.  
20 ac. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (placas de gel de sílice, eluyendo con 4 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) 3,09 (td, *J* = 6,4, 1,5 Hz, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,21 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,48 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,15-7,28 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,16 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 470,94 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 472,92 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,97 min (polar 5 min, ZQ3).

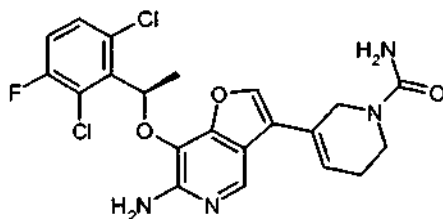
**Ejemplo 141: 4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-sulfonamida**



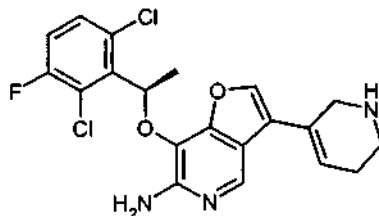
25 Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (0,0300 g, 0,071 mmol) y sulfamida (0,00819 g, 0,0852 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre el TLC preparativa para purificación (gel de sílice, eluyendo con 4 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 3,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 6,29 (s a, 1H), 6,49 (c, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,19 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 500,98 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 502,88 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,92 min (polar 5 min, ZQ3).

**Ejemplo 142: 1-[4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-piridin-1(2*H*)-il]-2-hidroxietanona**

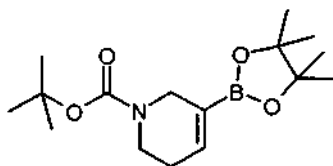
5 A una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (0,010 g, 0,024 mmol), DIPEA (0,00918 g, 0,071 mmol), y TBTU (0,0228 g, 0,071 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido glicólico (0,00360 g, 0,0474 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre el TLC preparativa para purificación (gel de sílice, eluyendo con 4 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,53 (d, *J* = 17,2 Hz, 2H), 3,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 480,01 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 481,96 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,76 min (polar 5 min, ZQ3).

**Ejemplo 143: 5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxamida**

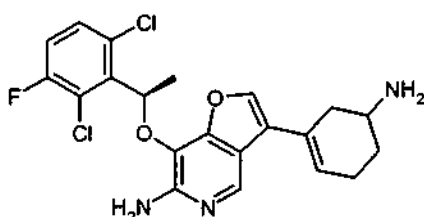
15 A una solución de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina en DCM (5 ml) se añadieron unas gotas de trimetilsilil isocianato y se agitó a 0 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,39 (d, *J* = 3,8 Hz, 2 H), 3,57 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,45 (s a, 1H), 6,50 (c, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,18 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 465,04 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 466,96 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,64 min (polar 5 min, ZQ3).

**Ejemplo 144: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

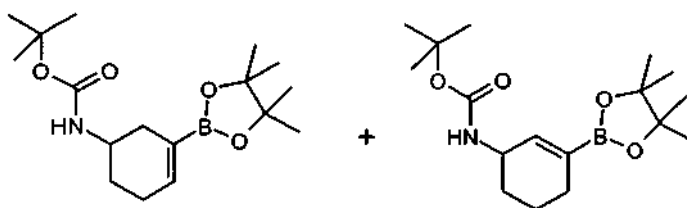
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A con los materiales de partida 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina y éster de *tert*-butilo del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 422,05 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 424,06 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

**Éster de *tert*-butilo del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico**

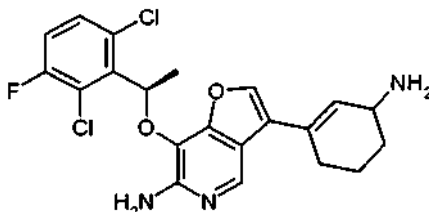
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los Procedimientos generales M y L, partiendo de éster de *tert*-butilo del ácido 3-oxopiperidina-1-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,38 (s, 9H), 2,01-2,19 (m, 2H), 3,28-3,41 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 6,55 (s a, 1H).

**Ejemplo 145: 3-(5-Aminociclohex-1-enil)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A con el material de partida 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina y la mezcla de éster de *tert*-butilo del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enil]-carbámico y éster de *tert*-butilo del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-2-enil]-carbámico. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,43-1,59 (m, 1H), 1,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 2,28-2,45 (m, 2H), 2,59 (dd, *J* = 16,3, 4,93 Hz, 1H), 2,98-3,14 (m, 1H), 6,25 (s a, 1H), 6,48 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 436,03 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 437,97 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,20 min (polar 5 min, ZQ3).

**Éster de *tert*-butilo del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enil]-carbámico y éster de *tert*-butilo del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-2-enil]-carbámico**

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con los Procedimientos generales M y L, partiendo de éster de *tert*-butilo del ácido (3-oxociclohexil)carbámico. Se obtuvieron en forma de una mezcla que se usó directamente en la siguiente etapa.

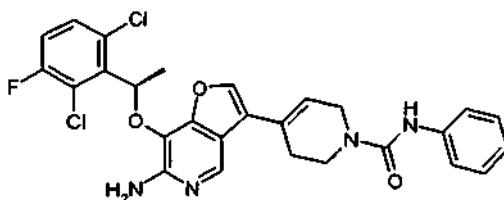
**Ejemplo 146: 3-(3-Aminociclohex-1-enil)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A con el material de partida 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina y la mezcla de éster de *tert*-butilo del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enil]-carbámico y éster de *tert*-butilo del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-2-enil]-carbámico. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,48-1,82 (m, 2H),



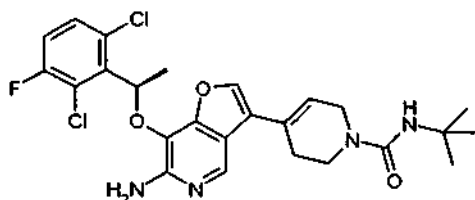
1,88 (d, 3H), 1,91-2,16 (m, 2H), 2,38 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 3,72 (s a, 1H), 6,21 (s a, 1H), 6,48 (cd,  $J = 6,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,02-7,14 (m, 1H), 7,38 (dd,  $J = 8,8, 4,8$  Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,22 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  436,03 (MH<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl), 437,96 (MH<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl). HPLC:  $t_R = 2,38$  min (polar 5 min, ZQ3).

5 **Ejemplo 147:** 4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida



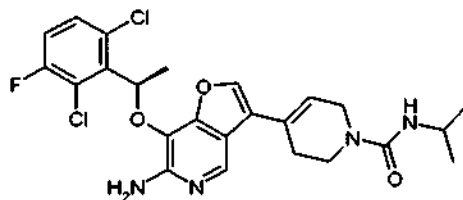
10 Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), fenil isocianato (0,00519 g, 0,0436 mmol), y DIPEA (0,033 ml, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante 15 min. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta = 1,90$  (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,58 (s a, 2 H), 3,77 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2 H), 4,25 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2 H), 6,32 (s a, 1H), 6,52 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 7,04 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 7,17-7,32 (m, 3 H), 7,34-7,46 (m, 3 H) 7,69 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  541,03/543,05 (100/68) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 3,39$  min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 148:** 4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-*terc*-butil-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida

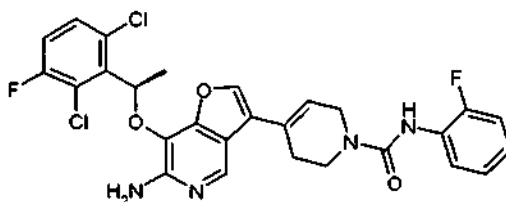


15 Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), *terc*-butil isocianato (0,0042 g, 0,043 mmol), y DIPEA (33  $\mu$ l, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante 15 min. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1,36$  (s, 9 H), 1,89 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,49 (s a, 2 H), 3,59 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2 H), 4,04 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,48-6,53 (m, 1H), 7,22 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 7,40 (dd,  $J = 9,0, 4,9$  Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  521,07/523,09 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 3,37$  min (ZQ3, polar 5 min).

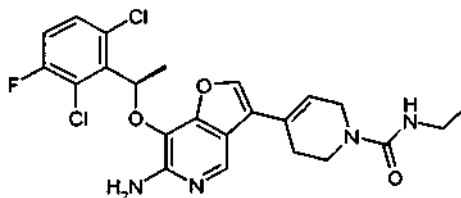
**Ejemplo 149:** 4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-(propan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida



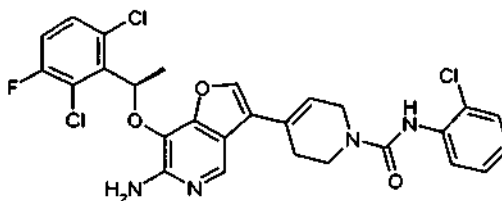
25 Se añadieron a un matraz 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), isopropil isocianato (0,00371 g, 0,0436 mmol), DIPEA (33  $\mu$ l, 0,19 mmol) y DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La purificación por HPLC seguido de TLC preparativa en 5 % de NH<sub>3</sub> en DCM proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1,17$  (d,  $J = 6,6$  Hz, 6 H), 1,88 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,49 (s a, 2 H), 3,63 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2 H), 3,87-3,99 (m, 1 H), 4,06 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2 H), 6,13 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,49 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 7,21 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,39 (dd,  $J = 9,0, 4,9$  Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  507,04/509,06 (100/71) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 3,14$  min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 150: 4-[6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-(2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida**

5 Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), 2-fluorofenil isocianato (0,00597 g, 0,0436 mmol), y DIPEA (0,033 ml, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante 3 h. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,58 (s a, 2 H), 3,69-3,80 (m, 2 H), 4,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,31 (s a, 1 H), 6,51 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,08-7,16 (m, 3 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,45-7,52 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 559,05/561,04 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,42 min (ZQ3, polar 5 min).

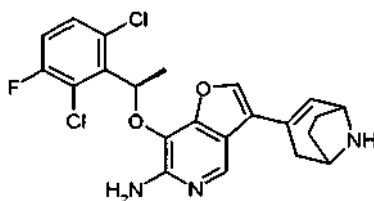
**10 Ejemplo 151: 4-[6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-etil-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida**

15 Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), etil isocianato (0,00310 g, 0,0436 mmol), y DIPEA (0,033 ml, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante 15 min. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,48 (s a, 2 H), 3,22 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,62 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,43-6,56 (m, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 493,02/495,04 (100/68) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,95 min (ZQ3, polar 5 min).

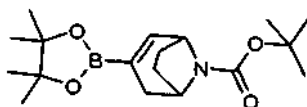
**20 Ejemplo 152: 4-[6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-(2-clorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida**

25 Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), 2-clorofenilisocianato (0,00669 g, 0,0436 mmol), y DIPEA (0,033 ml, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante 15 min. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,59 (s a, 2 H), 3,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,28 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,32 (s a, 1 H), 6,45-6,55 (m, 1 H), 7,08-7,17 (m, 1 H), 7,18-7,32 (m, 2 H), 7,36-7,46 (m, 2 H), 7,60 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,23 (s a, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 575,03/577,01 (98/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,63 min (ZQ3, polar 5 min).

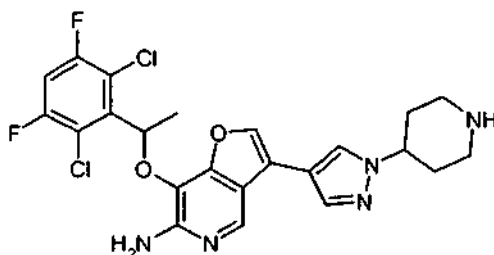
30

**Ejemplo 153: 3-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-7-(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**

5 En un recipiente de microondas se añadieron éster de *tert*-butilo del ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico (60 mg, 0,2 mmol), 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (0,098 g, 0,23 mmol), carbonato potásico (0,074 g, 0,54 mmol), y DME/agua (4:1) (5 ml), y el recipiente se desgasificó (3 x). A continuación se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,01 g, 0,009 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se pasó a través de un cartucho de SPE. El compuesto se disolvió a continuación en dioxano y se añadió lentamente HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche a ta. La purificación mediante TLC preparativa usando 9 % de NH<sub>3</sub> en MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,64-1,77 (m, 1 H), 1,85 (d, 3 H), 1,89-1,98 (m, 1 H), 2,01-2,12 (m, 2 H), 2,18 (d, *J* = 16,9 Hz, 1 H), 2,88 (dd, *J* = 16,8, 4,2 Hz, 1 H), 3,82 (ddd, *J* = 17,1, 5,8, 5,7 Hz, 2 H), 6,46 (c, 1 H), 6,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 447,97/450,01 (30/21) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,14 min (ZQ3, polar 5 min).

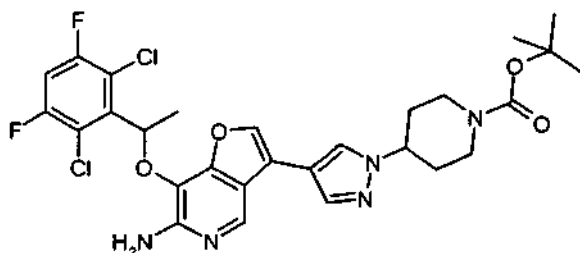
**Éster de *tert*-butilo del ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico**

20 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-Boc-nortropinona de acuerdo con los Procedimientos generales M y L.

**Ejemplo 154: 7-[1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**

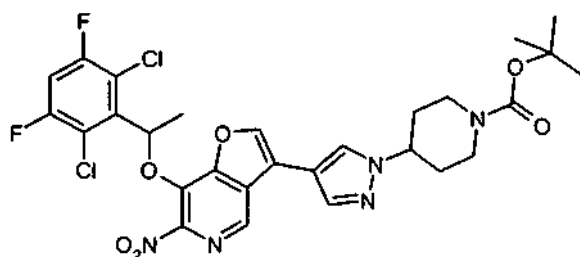
25 En un matraz de fondo redondo se añadieron 4-(4-{6-amino-7-[1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,0 mg, 0,0197 mmol) y 1,4-dioxano (3,0 ml, 38 mmol). Se añadió lentamente HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,2 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta (1 h), 30 °C (2 h), y 45-50 °C hasta finalización. La mezcla de reacción se pasó a través de SCX-2 y a continuación se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,15-2,41 (m, 4 H), 3,10-3,27 (m, 2 H), 3,46-3,63 (m, 2 H), 4,50-4,67 (m, 1 H), 6,54 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,12 (s, 2 H), 8,16 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 507,95/509,96 (40/24) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,56 min (ZQ3, polar 5 min).

4-(4-{6-Amino-7-[1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il]-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



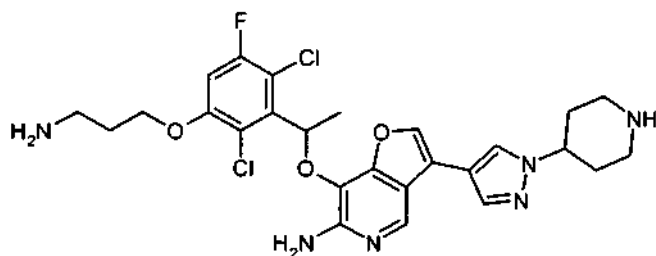
5 En un matraz de fondo redondo se añadieron 4-(4-{7-[1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-3-il]-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0,34 mmol), hierro (192 mg, 3,44 mmol), 2 gotas de HCl 0,1 M y EtOH (7 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Se añadió gota a gota HCl 0,1 M y la reacción se calentó a reflujo hasta que se observó el consumo de SM. La reacción se paró y se filtró a través de gel de sílice lavando con 5 % de MeOH en DCM. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título. MS(ES+):  $m/z$  608,06/610,07 (100/70) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 3,74 min (ZQ3, polar 5 min).

10 4-(4-{7-[1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-3-il]-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 Se añadieron 1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etanol (133 mg, 0,586 mmol), éster de *terc*-butilo del ácido 4-[4-(7-hidroxi-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (250 mg, 0,52 mmol), PPH<sub>3</sub> (410 mg, 1,60 mmol) y THF (20 ml) a un matraz de fondo redondo seco. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (320 mg, 1,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. A continuación se añadió más DIAD (320 mg, 1,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando 10 % → 40 % de EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS(ES+):  $m/z$  581,88/583,80 (100/80) [MH<sup>+</sup> - isobuteno]. HPLC:  $t_R$  = 4,29 min (ZQ3, polar 5 min).

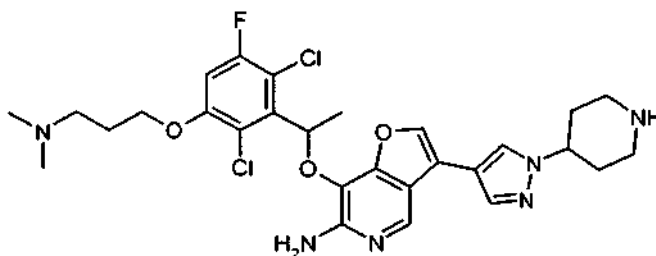
20 **Ejemplo 155:** 7-{1-[3-(3-Aminopropoxi)-2,6-dicloro-5-fluorofenil]etoxi}-3-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]furo[3,2-c]piridin-6-amina



25 En un matraz de fondo redondo se añadieron 3-(Boc-amino)-1-propanol (300 mg, 2,0 mmol), hidruro sódico (33 mg, 0,0014 mol) y THF (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó hasta que cesó el desarrollo de gas. Se añadió lentamente éster de *terc*-butilo del ácido [4-(4-6-amino-7-[1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il)pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (24 mg, 0,039 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h a  $t_a$  y a 30 °C durante 1,5 h. Se añadió una cantidad adicional de sal sódica de de 3-(Boc-amino)-1-propanol (6 eq.) a la mezcla de reacción, la temperatura se elevó a 40 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron 6 eq. más de sal sódica de 3-(Boc-amino)-1-propanol y la agitación se continuó durante otra hora. La mezcla de reacción se pasó a través de SPE SCX-2 y se concentró al vacío. El compuesto se recogió en 1,4-dioxano (0,6 ml, 0,008 mol) y se añadió lentamente HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a  $t_a$  durante 1 h y durante

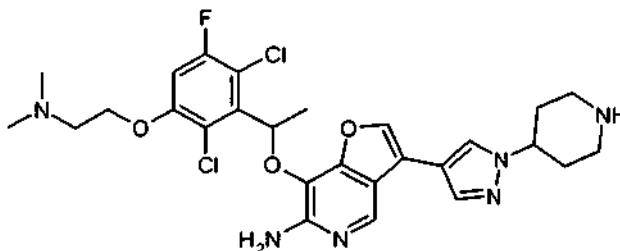
2,5 h a 35-40 °C. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,19 (dc, *J* = 6,7, 6,4 Hz, 2 H), 2,25-2,39 (m, 4 H), 3,11-3,20 (m, 2 H), 3,20-3,27 (m, 2 H), 3,47-3,65 (m, 2 H), 4,17 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 4,51-4,68 (m, 1 H), 6,63 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,13 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 563,01/565,03 (20/14) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,10 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 156: 7-(1-(2,6-Dicloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]-5-fluorofenil)etoxi)-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**



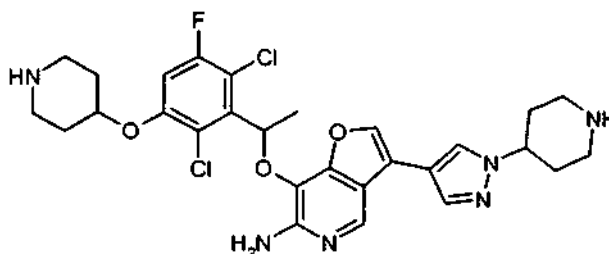
Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 155. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,18-2,42 (m, 6 H), 2,90 (s, 6 H), 3,10-3,27 (m, 2 H), 3,32-3,37 (m, 2 H), 3,58 (d, *J* = 13,1 Hz, 2 H), 4,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 4,53-4,68 (m, 1 H), 6,62 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,13 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 591,04/593,04 (10/7) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,09 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 157: 7-(1-(2,6-Dicloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-fluorofenil)etoxi)-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**



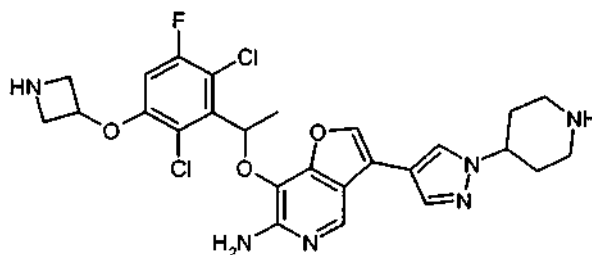
Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 155. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 577,02/579,04 (30/21) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,93 min (Open Lynx polar 5 min).

**Ejemplo 158: 7-{1-[2,6-Dicloro-3-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)fenil]etoxi}-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**



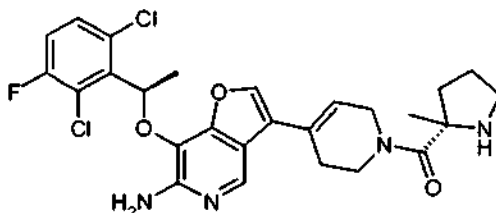
Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 155. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,98-2,21 (m, 4 H), 2,27-2,43 (m, 4 H), 3,13-3,28 (m, 4 H), 3,34-3,43 (m, 2 H), 3,51-3,65 (m, 2 H), 4,61 (td, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1 H), 4,74-4,82 (m, 1 H), 6,61 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,03-8,22 (m, 2 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 589,00/591,01 (20/15) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,12 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 159:** 7-[1-[3-(Azetidín-3-iloxi)-2,6-dicloro-5-fluorofenil]etoxi]-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina



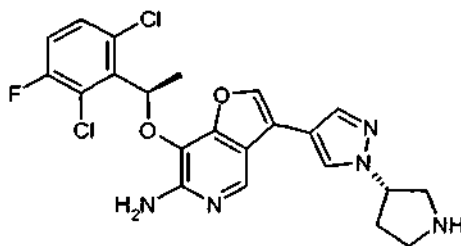
5 Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 155. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,22-2,39 (m, 4 H), 3,08-3,27 (m, 2 H), 3,49-3,63 (m, 2 H), 4,19 (dd, *J* = 12,4, 4,6 Hz, 2 H), 4,49-4,66 (m, 3 H), 5,08-5,23 (m, 1 H), 6,63 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 10,1 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,13 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 560,98/563,00 (20/14) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,08 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 160:** [4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il][(2*S*)-2-metilpirrolidin-2-il]metanona



10 Una mezcla de 7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (150 mg, 0,36 mmol), éster de 1-*tert*-butilo del ácido (2*S*)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxílico (98 mg, 0,43 mmol), TBTU (171 mg, 0,533 mmol), DIPEA (0,30 ml, 2,0 mmol) y DMF (10 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se recogió con DCM, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida usando 1 → 4 % de NH<sub>3</sub> en MeOH en DCM proporcionó un aceite que se disolvió en 1,4-dioxano (2,0 ml). Se añadió a la solución HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h y a 60 °C durante 3 h. La purificación de el material en bruto mediante TLC preparativa (eluyendo con NH<sub>3</sub> / MeOH / DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El compuesto se disolvió en DCM y se añadió HCl 2 M en Et<sub>2</sub>O (4 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de HCl. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,46 (s, 3 H), 1,66-1,84 (m, 2 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,20 (s a, 2 H), 2,55 (s a, 2 H), 2,73-3,00 (m, 2 H), 3,68-3,98 (m, 2 H), 4,30 (s a, 2 H), 6,30 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 533,08/535,09 (100/69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,45 min.

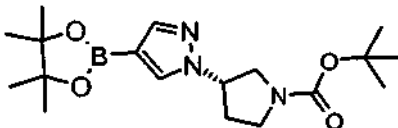
25 **Ejemplo 161:** 7-[(1*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[1-[(3*S*-pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina



30 Una mezcla de 3-bromo-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (20 mg, 0,048 mmol), éster de *tert*-butilo del ácido (3-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]pirazol-1-il]pirrolidina-1-carboxílico (26 mg, 0,071 mmol) y carbonato potásico (20 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas. A continuación, la mezcla se pasó a través de resina PL-Tiol MP SPE<sup>+</sup> y se concentró al vacío. El sólido resultante se mantuvo en agitación en DCM (0,2 ml) y TFA (0,2 ml) a ta durante 30 min. La purificación a través de MDP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS

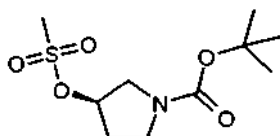
(ES+):  $m/z$ : 475,96/477,94 (70/50)  $[MH^+]$ . HPLC:  $t_R$  = 2,35 min (ZQ3, polar 5 min). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,89 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H), 2,40 (ddd,  $J$  = 13,9, 7,6, 3,3 Hz, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 3,50 (ddd,  $J$  = 11,5, 8,8, 4,4 Hz, 1H), 3,63-3,73 (m, 2H), 3,75-3,82 (m, 1H), 5,28 (c,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 6,53 (c,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 7,21 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J$  = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,14 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H).

5 **Éster de *tert*-butilo del ácido (S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-pirrolidinacarboxílico**



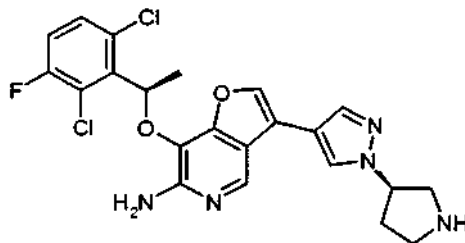
Una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,375 g, 1,93 mmol), éster de *tert*-butilo del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxipirrolidina-1-carboxílico (0,513 g, 1,93 mmol), y  $C_2CO_3$  (0,943 g, 2,90 mmol) en DMF anhidra (5,13 ml) se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $H_2O$  y se separó y la fracción acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  (3 x) y salmuera (2 x), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío dando como resultado un aceite en bruto de color pardo. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con 12 % de EtOAc en  $CHCl_3$ ] dando como resultado el compuesto del título en forma de un aceite viscoso. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,32 (s, 12H), 1,47 (s, 9H), 2,36 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,46-3,79 (m, 3H), 3,81-3,92 (m, 1H), 4,90 (quint,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

**Éster de *tert*-butilo del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxílico**

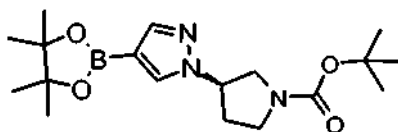


Una solución de éster de *tert*-butilo del ácido (*R*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (0,500 g, 2,67 mmol) en DCM (6,7 ml) se enfrió a 0 °C y se cargó con trietilamina (0,45 ml, 3,20 mmol), cloruro de metanosulfonylo (0,23 ml, 2,90 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,0 mg, 0,03 mmol) y se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre  $CHCl_3$  y  $NaHCO_3$  sat. y se separó. La fracción acuosa se extrajo de nuevo con  $CHCl_3$  (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con  $NaHCO_3$  sat. (2 x) y salmuera (2 x), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío dando como resultado el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 2,06-2,39 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,38-3,82 (m, 4H), 5,27 (t,  $J$  = 4,4 Hz, 1H).

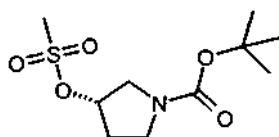
**Ejemplo 162: 7-[(1*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[1-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**



Se siguió el procedimiento para el ejemplo 161 excepto por el reemplazo de éster de *tert*-butilo del ácido (S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]pirrolidina-1-carboxílico con éster de *tert*-butilo del ácido (*R*)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]pirrolidina-1-carboxílico. La purificación a través de MDP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ES+):  $m/z$  475,96/477,94 (40/30)  $[MH^+]$ . HPLC:  $t_R$  = 2,53 min (ZQ3, polar 5 min). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,89 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 2,40 (ddd,  $J$  = 13,9, 7,6, 3,3 Hz, 1H), 2,49-2,62 (m, 1H), 3,48 (ddd,  $J$  = 8,9, 7,1, 4,4 Hz, 1H), 3,61-3,71 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 5,27 (c,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 6,54 (c,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 7,21 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J$  = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,14 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 2H).

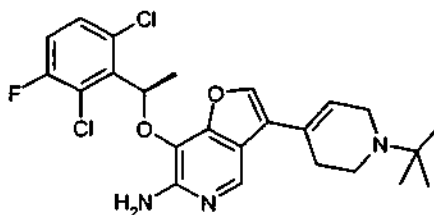
**Éster de *tert*-butilo del ácido (*R*)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-pirrolidinacarboxílico**

5 Una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,856 g, 4,41 mmol), éster de *tert*-butilo del ácido (*S*)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxílico (1,17 g, 4,41 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,16 g, 6,61 mmol) en DMF anhidra (11,7 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O y se separó. La fracción acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x) y salmuera (2 x), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío dando como resultado un aceite en bruto de color pardo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con 12 % de EtOAc en CHCl<sub>3</sub>] dando como resultado 538 mg, 33 % de rendimiento, del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (s, 12H), 1,46 (s, 9H), 2,36 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,46-3,78 (m, 3H), 3,80-3,91 (m, 1H), 4,89 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

**Éster de *tert*-butilo del ácido (*S*)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxílico**

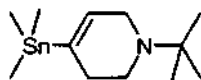
15 Una solución de éster de *tert*-butilo del ácido (*S*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (0,500 g, 2,67 mmol) en DCM (6,7 ml) se enfrió a 0 °C y se cargó con trietilamina (0,45 ml, 3,20 mmol), cloruro de metanosulfonylo (0,23 ml, 2,90 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,0 mg, 0,03 mmol) y se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> sat. y se separó. La fracción acuosa se extrajo de nuevo con CHCl<sub>3</sub> (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x) y salmuera (2 x), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío dando como resultado el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 2,06-2,39 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,38-3,82 (m, 4H), 5,27 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H).

25 **Ejemplo 163: 3-(1-*tert*-Butil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**

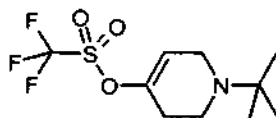


30 En un matraz de fondo redondo de dos bocas (50 ml), equipado con una entrada de N<sub>2</sub>, un condensador de agua, y un agitador magnético, se colocaron 7-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-bromofuro[3,2-*c*]piridin-6-amina (230 mg, 0,55 mmol), 1-*tert*-butil-1,2,3,6-tetrahidro-4-(trimetilestannil)piridina (240 mg, 0,79 mmol), tris(dibencilideno)acetona)paladio (0) (100 mg), tri-*O*-tolilfosfina (26 mg), DMF (10 ml) y trietilamina (1,0 ml). Esta mezcla de reacción se calentó a 114-116 °C durante 4 h. Los datos de TLC (10 % de MeOH en DCM) indicaron que el material de partida se había consumido. Se retiró la DMF de la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 35 2-5 % de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 1,19 (s, 9H), 1,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,42 (a, m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,40 (a, m, 2H), 4,75 (a, 2H), 6,22 (a, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (m, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,23 (s, 1H). EI-MS 478/480 (MH<sup>+</sup>).



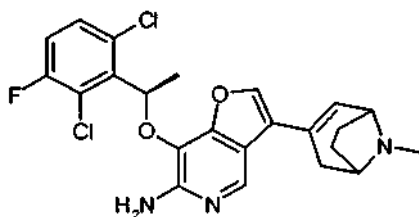
**1-*tert*-Butil-1,2,3,6-tetrahidro-4-(trimetilestannil)piridina**

Un matraz Pirex de pared gruesa que contenía un agitador magnético se cargó con una solución de trifluorometanosulfonato de 1-*tert*-butil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (2,3 g, 8,0 mmol) en THF seco (15 ml), hexametildistaño (2,21 g, 6,75 mmol) y cloruro de litio (825 mg, 19,5 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 15 min, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (162 mg, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en éter dietílico, se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo de color naranja que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 0,02 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 2,39 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 5,70 (t, 1H).

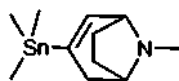
**Trifluorometanosulfonato de 1-*tert*-butil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo**

En un matraz de fondo redondo de tres bocas secado al horno (250 ml) se puso solución 0,5 M de hexametildisilazida potásica en tolueno (31,52 ml, 15,44 mmol) y se enfrió a -78 °C. A esta solución fría se añadió una solución de *N-tert*-butil piperidona (2,00 g, 12,9 mmol) en THF seco (20 ml) durante un período de 30 min en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción durante 3,5 h a -78 °C, se trató con una solución de 2-[*N,N*-bis(trifluorometanosulfonyl)]amino-5-cloropiridina (6,11 g, 15,5 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 4 h y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (10 ml), se agitó durante 10 min y a continuación se retiró el disolvente en un rotavapor. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua seguido de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución acuosa al 5 % de NaOH y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un aceite de color naranja que se usó como tal en la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 1,10 (s, 9H), 2,40 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 5,79 (t, 1H).

**Ejemplo 164:** 7-[(1*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-amina

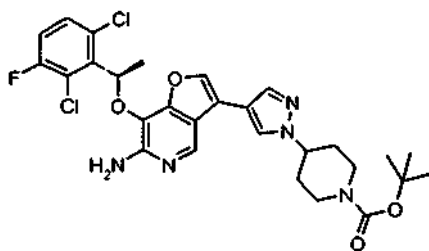


En un matraz de fondo redondo de dos bocas (50 ml), equipado con una entrada de N<sub>2</sub>, un condensador de agua y un agitador magnético, se colocaron 7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-bromofuro[3,2-*c*]piridin-6-amina (200 mg, 0,48 mmol), 8-metil-3-(trimetilestannil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (216 mg, 0,75 mmol), tris(dibencilidena)acetona) dipaladio (100 mg, 0,11 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (26 mg, 0,085 mmol), DMF (10 ml) y trietilamina (1,0 ml). Esta mezcla de reacción se calentó a 114-116 °C durante 4 h. Los datos de TLC (10 % de MeOH en DCM) indicaron que el material de partida se había consumido. Se retiró la DMF a presión reducida; se añadió agua al residuo y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2-5 % de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 1,2 (m, 1H), 2,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,58 (a, m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,10 (a, d, 1H), 3,90 (d, a, 2H), 4,77 (a, 2H), 6,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

**8-Metil-3-(trimetilestannil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno**

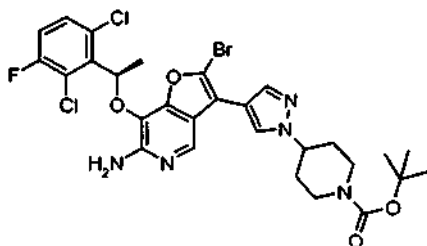
El compuesto se preparó a partir de 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona como se ha descrito anteriormente para 1-*tert*-butil-1,2,3,6-tetrahidro-4-(trimetilestannil)piridina.

5 **Ejemplo 165: Éster de *tert*-butilo del ácido 4-(4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico**

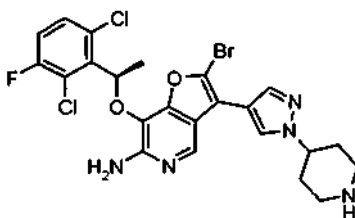


Una mezcla de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (601 mg, 1,43 mmol),  
 10 éster de *tert*-butilo del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (810 mg, 2,1 mmol) y carbonato potásico (590 mg, 4,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se desgasificó y se rellenoó con argón (3 x) antes de la adición de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (105 mg, 0,143 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenoó con argón (2 x) y se calentó a 100 °C durante 2 h (calentamiento convencional). La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml), a continuación se lavó con salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex : EtOAc = 50:50 → 20:80 → 100 % de EtOAc) para  
 15 obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES+): 590,07/592,09 [MH<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,49 (s, 9H), 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,17-2,20 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 4,27-4,36 (m, 3H), 5,24 (s a, 2H), 6,62 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 7,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

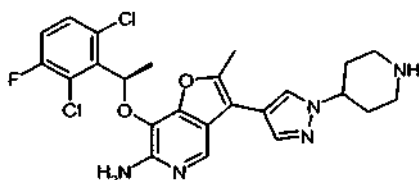
20 **Ejemplo 166: Éster de *tert*-butilo del ácido 4-(4-{6-amino-2-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico**



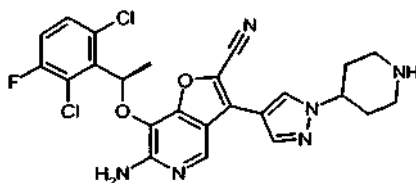
A una solución de éster de *tert*-butilo del ácido 4-(4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (400 mg, 0,68 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió una  
 25 solución de bromo (430 mg, 2,7 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. ac. (15 ml) y se diluyó con DCM (50 ml), a continuación se lavó con salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación produjo un residuo de color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex.-EtOAc = 30:70 → 100 % de EtOAc) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES+): 668,01/669,99/671,97 [MH<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,49 (s, 9H), 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,18-2,21 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 4,31-4,38 (m, 3H), 5,19 (s a, 2H), 6,54 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,8, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

**Ejemplo 167: 2-Bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

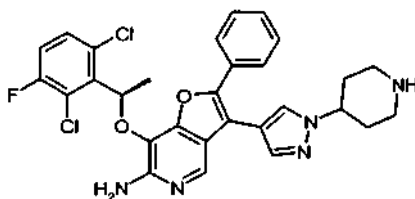
5 A una solución de éster de *terc*-butilo del ácido 4-(4-{6-amino-2-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (2,0 mg, 0,0030 mmol) en DCM (0,1 ml) se añadió HCl 1 N en éter dietílico (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La evaporación produjo el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro. LC-MS (ES<sup>+</sup>): 567,97/569,97/571,99 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 168: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-2-metil-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

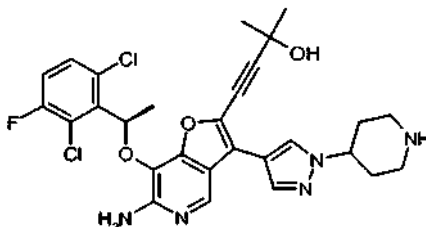
10 Una mezcla de éster de *terc*-butilo del ácido 4-(4-{6-amino-2-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (20,0 mg, 0,0299 mmol), Me<sub>2</sub>Zn 2,0 M en PhMe (0,04 ml, 0,08 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,9 mg, 0,0025 mmol) en THF (1 ml) se desgasificó y se rellenó con argón (3 x), y a continuación se calentó a 100 °C durante 30 min usando un reactor de microondas CEM. La solución se pasó a través de un cartucho de PL-Tiol SPE para retirar los metales. El material se disolvió a continuación en dioxano y EtOH, se cargó con HCl 4 M en dioxano (0,2 ml) y se agitó a ta durante 4 h. La solución se concentró al vacío, se volvió a disolver en DMF (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,28-2,39 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 3,16-3,26 (m, 2 H), 3,55-3,62 (m, 2 H), 4,61 (dt, J = 10,0, 5,0 Hz, 1 H), 6,50 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 504,06/506,07 (100/71) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,73 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 169: 6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-2-carbonitrilo**

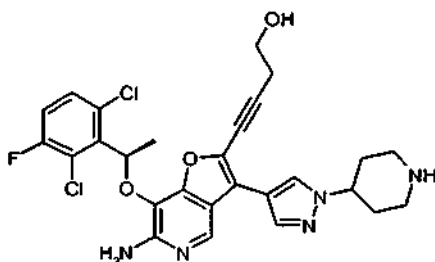
25 Una mezcla de éster de *terc*-butilo del ácido [4-(4-{6-amino-2-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (20,0 mg, 0,0299 mmol), cianuro de cinc (4,2 mg, 0,036 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 mg, 0,003 mmol) en DMF (1 ml) se desgasificó y se rellenó con nitrógeno (3 x). La reacción se calentó a 150 °C usando un reactor de microondas durante 2 min. La solución se pasó a través de un cartucho de PL-Tiol SPE para retirar los metales. El material se disolvió a continuación en dioxano y EtOH, se cargó con HCl 4 M en dioxano (0,2 ml) y se agitó a ta durante 4 h. La solución se concentró al vacío, se volvió a disolver en DMF (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,30-2,40 (m, 4 H), 3,18-3,26 (m, 2 H), 3,59 (d, J = 13,4 Hz, 2 H), 4,64-4,71 (m, 1H), 6,43 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,33-8,39 (m, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 515,06/517,07 (100/68) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,78 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 170: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-2-fenil-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

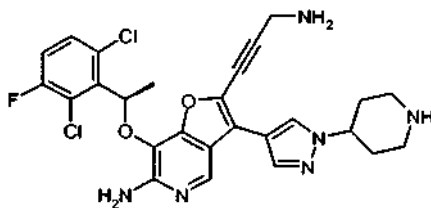
5 A una solución de éster de *terc*-butilo del ácido 4-(4-6-amino-2-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (20,00 mg, 0,029 mmol) y ácido fenilborónico (4,73 mg, 0,038 mmol) en DME (2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se añadió carbonato potásico (12,4 mg, 0,089 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 5 min antes de añadir (1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno) dicloruro de paladio (2,2 mg, 0,0030 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. LC-MS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2 % de metanol en DCM). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,48 (s, 9 H), 1,86-2,03 (m, 5 H), 2,07-2,18 (m, 2 H), 2,86-3,07 (m, 2H), 4,17-4,28 (m, 2 H), 4,37-4,50 (m, 1 H), 6,47 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,19 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,56-7,65 (m, 3 H), 7,86-8,01 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 666,17/668,15 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4,24 min (ZQ3, polar 5 min). Este material se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml), y a esta solución se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,1 ml) a 5 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. LC-MS indicó que la reacción se había completado. A continuación se retiró el disolvente a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó a continuación por cromatografía (7 % de metanol en DCM, NH<sub>3</sub> añadido). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,85-2,03 (m, 5 H), 2,08-2,19 (m, 2 H), 2,75 (td, J = 12,6, 2,5 Hz, 2 H), 3,12-3,22 (m, 2 H), 4,35 (tt, J = 11,6, 4,0 Hz, 1 H), 6,46 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,32-7,42 (m, 4 H), 7,55-7,64 (m, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H). MS (ES+): m/z 566,05/568,04 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,98 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 171: 4-[6-Amino-7-1(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-2-il]-2-metilbut-3-in-2-ol**

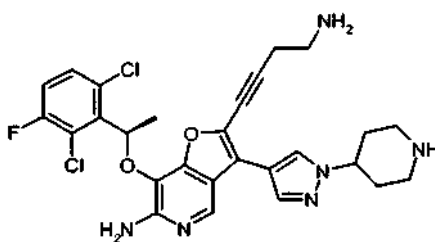
25 A una suspensión de éster de *terc*-butilo del ácido 4-(4-6-amino-2-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (20,00 mg, 0,029 mmol), 2-metil-3-butin-2-ol (12,6 mg, 0,15 mmol), PPh<sub>3</sub> (2,35 mg, 0,0089 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,569 mg, 0,0030 mmol) en trietilamina (0,083 ml, 0,59 mmol) y 1,4-dioxano (3,00 ml) se añadió (1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno) dicloruro de paladio (2,19 mg, 0,0029 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó continuación por cromatografía ultrarrápida (1 % de MeOH en DCM). MS (ES+): m/z 672,17/674,18 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3,65 min (ZQ3, polar 5 min). Este material se disolvió a continuación en 2 ml de dioxano, a esta solución se añadió solución 4 N de HCl en dioxano (1 ml) a t.a., y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida (5 % de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,65 (s, 6H), 1,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,77 (td, J = 12,57, 2,40 Hz, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 4,31-4,45 (m, 1H), 6,44 (c, J = 6,74 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,59 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,25 (s, 1H). MS (ES+): m/z 572,14/574,13 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,58 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 172: 4-[6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-2-il]-but-3-in-1-ol**

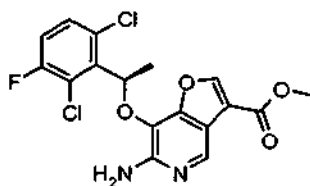
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,94-2,18 (m, 4H), 2,72-2,87 (m, 4H), 3,17-3,27 (m, 2H), 3,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,33-4,43 (m, 1H), 6,45 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,15-7,27 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 558,09/560,08 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,60 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 173: 2-(3-Aminoprop-1-inil)-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

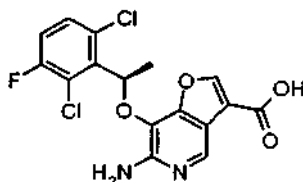
10 Preparado de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,99-2,23 (m, 4H), 2,76-2,91 (m, 2H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,33-4,49 (m, 1H), 6,36-6,54 (m, 1H), 7,13-7,45 (m, 2H), 7,99-8,33 (m, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 543,01/545,01 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,27 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 174: 2-(3-Aminobut-1-inil)-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

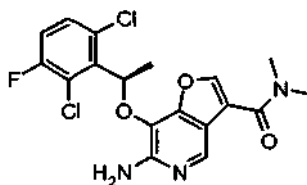
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,27-2,38 (m, 4H), 2,99-3,08 (m, 2H), 3,13 -3,26 (m, 4H), 3,51-3,62 (m, 2H), 4,58-4,74 (m, 1H), 6,36-6,51 (m, 1H), 7,16-7,29 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 557,08/559,08 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,53 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 175: Éster de metilo del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**

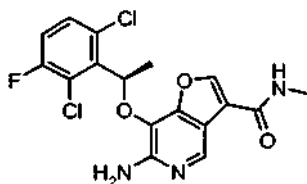
5 Una mezcla de 3-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (500 mg, 1,19 mmol), DIPEA (2,07 ml, 11,9 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0,1 mmol) en MeOH (20 ml) se calentó a 68 °C en atmósfera de monóxido de carbono durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex: EtOAc = 80:20 → 60:40) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES+): 398,90/400,91 [MH<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,17 (s a, 2H), 6,53 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

**Ejemplo 176: Ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**

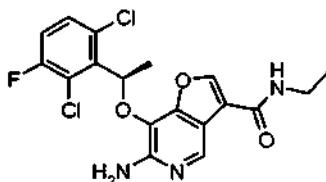
15 Una suspensión de éster de metilo del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico (140 mg, 0,35 mmol) en HCl ac. 1 N (5 ml) se calentó a 100 °C durante 7 h. La mezcla se enfrió a ta, y el sólido de color blanquecino se recogió por filtración para obtener el compuesto del título. LC-MS (ES+): 384,96/386,96 [MH<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 1,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 6,70 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

**Ejemplo 177: Dimetilamida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**

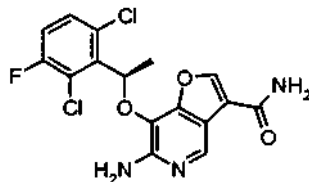
20 *Procedimiento General X:* a una solución de ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico (10,0 mg, 0,026 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadieron DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol), dimetilamina/MeOH (solución 2 M, 0,5 ml) y TBTU (17 mg, 0,052 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 % de EtOAc → 5 % de MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES+): 411,97/413,99 [MH<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 3,15 (s, 6H), 4,87 (s a, 2H), 6,52 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

**Ejemplo 178: Metilamida del ácido 6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General X usando MeNH<sub>2</sub>·HCl. LC-MS (ES+): 397,95/399,93 [MH<sup>+</sup>].

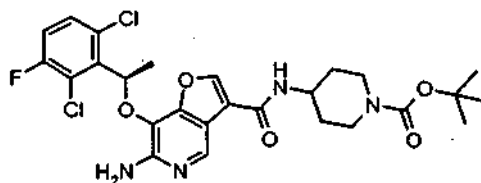
**Ejemplo 179: Etilamida del ácido 6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-carboxílico**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General X usando EtNH<sub>2</sub>·HCl. LC-MS (ES+): 411,97/413,96 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 180: 6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida**

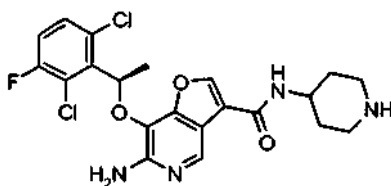
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General X usando amoníaco ac. conc. LC-MS (ES+): 384,00/386,01 [MH<sup>+</sup>].

15 **Ejemplo 181: Éster de *tert*-butilo del ácido 4-({6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxílico**



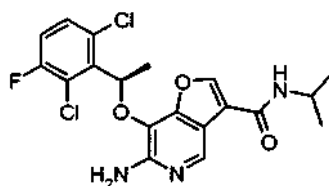
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior usando éster de *tert*-butilo del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico. LC-MS (ES+): 567,00/569,00 [MH<sup>+</sup>].

20

**Ejemplo 182: Piperidin-4-ilamida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**

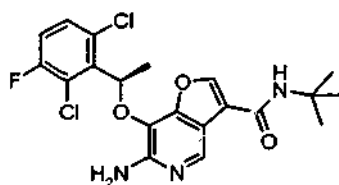
5 A una solución de éster de *terc*-butilo del ácido 4-((6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carbonil)-amino)-piperidina-1-carboxílico (6,0 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,2 ml) se añadió HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. LC-MS mostró que la reacción se completó y proporcionó el producto deseado. La evaporación a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES<sup>+</sup>): 467,00/469,04 [MH<sup>+</sup>].

10 **Ejemplo 183: Isopropilamida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**

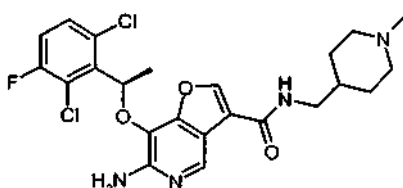


15 *Procedimiento General Y*: a una mezcla de ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico (6,00 mg, 0,016 mmol), TBTU (7,50 mg, 0,0234 mmol), DIPEA (30 μl, 0,2 mmol) y DMF (0,5 ml) se añadió 2-propanamina (5,0 mg, 0,08 mmol) a ta, y la solución se agitó durante 20 min. La solución se usó directamente para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,89 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 3,64-3,82 (m, 1 H), 4,17 (dt, J = 13,1, 6,6 Hz, 1 H), 6,47 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 426,02/428,03 (100/69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3,01 min (ZQ3, polar 5 min).

20 **Ejemplo 184: *terc*-Butilamida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,44 (s, 9 H), 1,89 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 6,47 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 440,01/442,00 (100/67) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3,21 min (ZQ3, polar 5 min).

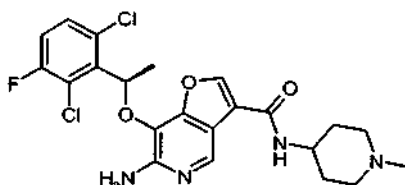
**Ejemplo 185: (1-Metilpiperidin-4-ilmetil)amida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,53 (c, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 1,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,91-1,97 (m, 1 H), 2,02 (d, *J* = 14,7 Hz, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 2,92-3,04 (m, 2 H), 3,31-3,36 (m, 2 H), 3,49 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 6,47 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 494,98/497,00 (100/73) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,39 min (ZQ3, polar 5 min).

5

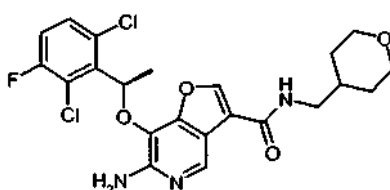
**Ejemplo 186: (1-Metilpiperidin-4-il)amida del ácido 6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,83-1,98 (m, 5 H), 2,14-2,26 (m, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 3,16 (t, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,52 (d, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 4,07-1,17 (m, 1 H), 6,47 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 480,98/483,00 (100/68) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,28 min (ZQ3, polar 5 min).

10

**Ejemplo 187: (Tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-carboxílico**

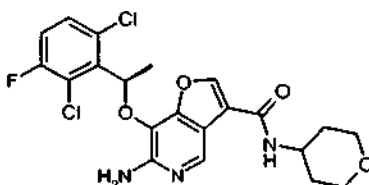


15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,25-1,39 (m, 2 H), 1,68 (dd, *J* = 12,9, 1,8 Hz, 2 H), 1,81-1,92 (m, 4 H), 3,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,40 (td, *J* = 11,7, 2,0 Hz, 2 H), 3,95 (dd, *J* = 11,0, 3,7 Hz, 2 H), 6,47 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 482,03/484,04 (100/71) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,89 min (ZQ3, polar 5 min).

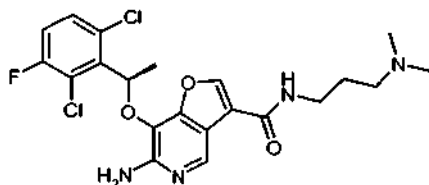
**Ejemplo 188: (Tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-carboxílico**

20

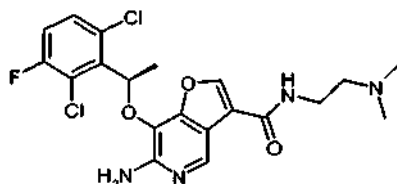


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,55-1,71 (m, 2 H), 1,86-1,94 (m, 5 H), 3,52 (td, *J* = 11,7, 1,8 Hz, 2 H), 3,98 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 4,04-4,13 (m, 1 H), 6,47 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 467,98/470,00 (100/71) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,72 min (ZQ3, polar 5 min).

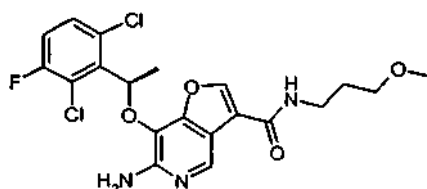
25

**Ejemplo 189: (3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**

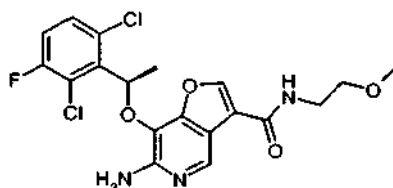
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,90 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 1,96-2,06 (m, 2 H), 2,87 (s, 6 H), 3,10-3,18 (m, 2 H), 3,46 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2 H), 6,47 (c,  $J$  = 6,7 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd,  $J$  = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  468,95/470,98 (100/68) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,39 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 190: (3-Dimetilaminoetil)amida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,90 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,48 (s, 6 H), 2,77 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2 H), 3,56 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2 H), 6,47 (c,  $J$  = 6,9 Hz, 1 H), 7,21 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd,  $J$  = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  454,95/456,96 (100/68) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,28 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 191: (3-Metoxipropil)amida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**

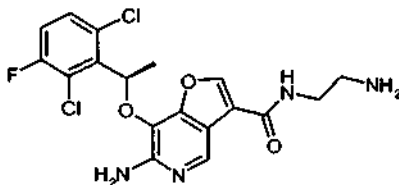
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,82-1,88 (m, 2 H), 1,90 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,40-3,45 (m, 2 H), 3,49 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 2 H), 6,49 (c,  $J$  = 6,6 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd,  $J$  = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  456,01/458,02 (100/73) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,89 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 192: (3-Metoxietil)amida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,90 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,52-3,57 (m, 4 H), 6,48 (c,  $J$  = 6,7 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd,  $J$  = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  441,98/441,99 (100/72) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,71 min

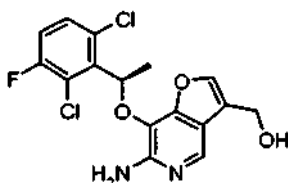
(ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 193: (3-Aminoetil)amida del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico**



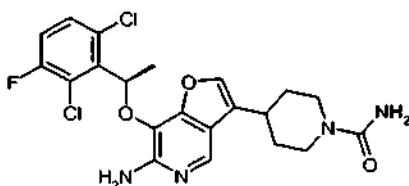
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Y. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,12-3,19 (m, 2H), 3,64 (td, *J* = 5,9, 3,7 Hz, 2H), 6,69 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,36 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 426,97/428,99 (100/69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,34 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 194: {6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-metanol**

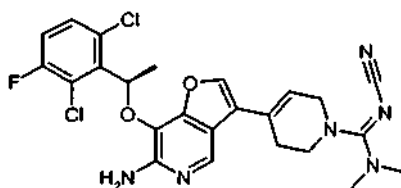


- 10 A una solución de éster de metilo del ácido 6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carboxílico (140 mg, 0,35 mmol) en THF (5 ml) se añadieron 0,7 ml de LiAlH<sub>4</sub> (solución 1 M en THF, 0,7 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a ta. La reacción se interrumpió con EtOAc (25 ml), y a continuación con agua (1 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex : EtOAc = 50 :50 → 100 % de EtOAc) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES+): 370,95/372,94 [MH<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,66 (s a, 1H), 1,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 4,73 (s a, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,53 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

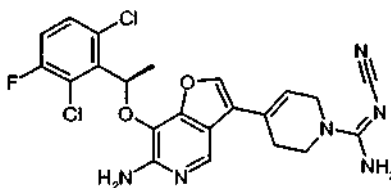
- 20 **Ejemplo 195: 4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-piperidina-1-carboxamida**



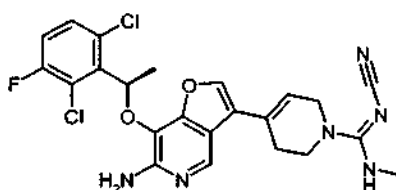
- 25 Una mezcla de 4-{6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida (17,0 mg, 0,037 mmol), paladio al 10 % en peso sobre carbono activado (10 mg), EtOAc (4 ml) y MeOH (0,4 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, a continuación se añadió un globo de hidrógeno (0,5 l), y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de filtro de jeringa, y el filtrado se concentró al vacío. El material se disolvió de nuevo en MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,55-1,69 (m, 2 H), 1,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,98-2,06 (m, 2 H), 2,89-3,03 (m, 3 H), 4,11 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 6,53 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 7,37-7,43 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 467,01/469,00 (100/69) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,58 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 196: 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-ciano-*N,N*-dimetil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxamidina**

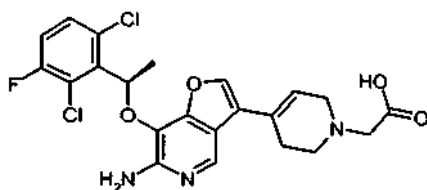
Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), cianocarbonimidato de difenilo (6,2 mg, 0,026 mmol) y TFE (1 ml) se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío, y el material se disolvió de nuevo en DMSO (1 ml). Se añadió dimetilamina 2 M en MeOH (0,3 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. La solución se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH, y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El producto se concentró al vacío, se volvió a disolver en MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,65 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 3,04 (s, 6 H), 3,67 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 6,26 (t, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,51 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 517,09/519,07 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,02 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 197: 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-ciano-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxamidina**

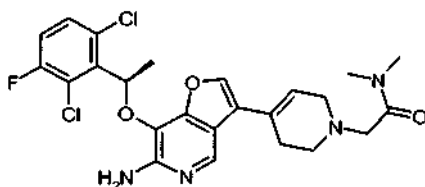
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 196, usando NH<sub>3</sub> 7 M en MeOH en lugar de dimetilamina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,49-2,56 (m, 2 H), 3,74 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,17 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,24 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,16-7,24 (m, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 489,05/491,03 (100/67) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,92 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 198: 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-ciano-*N*-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxamidina**

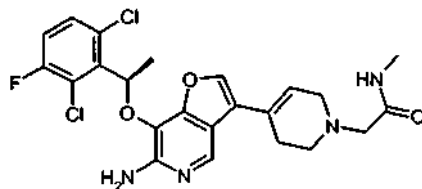
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 196, usando metilamina 2 M en MeOH en lugar de dimetilamina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,52-2,63 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 6,23 (t, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 503,02/505,01 (100/71) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,90 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 199: Ácido (4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-acético**

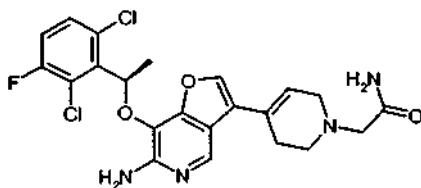
Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (150,0 mg, 0,355 mmol), carbonato de cesio (463 mg, 1,42 mmol) y DMF (4 ml) a ta se cargó con éster de metilo del ácido cloroacético (37  $\mu$ l, 0,43 mmol) y se calentó a 40 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y el material se cargó en seco sobre gel de sílice para cromatografía en columna, eluyendo con 2-5 % de MeOH / DCM. Las fracciones que contenían el éster puro se concentraron al vacío y se volvió a disolver en EtOH (4 ml). La solución se cargó con LiOH ac. 2 M (0,9 ml) a ta, y se agitó durante 10 min. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 497,97 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,36 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 200: 2-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida**

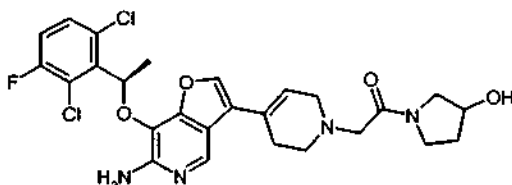
*Procedimiento General U*: una mezcla de ácido (4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-acético (10,0 mg, 0,021 mmol), clorhidrato de dimetilamina (8,49 mg, 0,104 mmol), TBTU (6,68 mg, 0,042 mmol), DIPEA (18,1  $\mu$ l, 0,104 mmol) y DCM se agitó a ta durante 30 min. La solución se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM y agua. La fase orgánica se cargó sobre una placa de TLC preparativa, eluyendo con 5 % de MeOH / DCM. La banda que contenía el producto puro se retiró por filtración usando MeOH / DCM 1:1. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,86-1,90 (m, 3 H), 2,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 2,81 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 3,29 (s a, 2 H), 3,38 (s, 2 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 506,96 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,45 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 201: 2-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-*N*-metilacetamida**

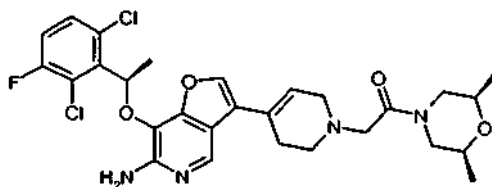
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,55 (s a, 2 H), 2,74-2,78 (m, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 3,14 (s, 2 H), 3,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H), 6,24 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 492,94 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,94 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 202: 2-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-acetamida**

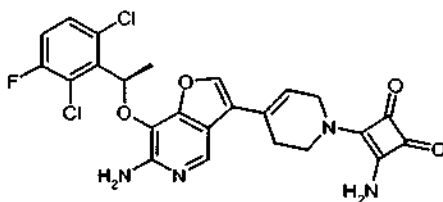
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 2,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,25-3,30 (m, 2 H), 6,25 (t, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 478,98 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,47 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 203: 2-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,52-1,74 (m, 1 H), 1,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,93-2,18 (m, 2 H), 2,54 (s a, 2 H), 2,84 (c, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,35-3,45 (m, 1 H), 3,47-3,71 (m, 5 H), 4,22 (dd, *J* = 5,8, 2,0 Hz, 1 H), 4,38-4,48 (m, 1 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 549,00 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,16 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 204: 2-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-1-((2*R*<sup>\*</sup>,6*S*<sup>\*</sup>)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etanona**

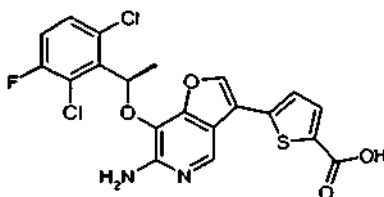
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,19 (dd, *J* = 6,1, 3,0 Hz, 6 H), 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,43 (dd, *J* = 13,0, 11,0 Hz, 1 H), 2,73-2,88 (m, 3 H), 3,34-3,40 (m, 2 H), 3,48-3,72 (m, 3 H), 3,83 (s a, 2 H), 3,95-4,05 (m, 1 H), 4,12-4,22 (m, 1 H), 4,36 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 577,04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,36 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 205: 3-Amino-4-(4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

Una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (40 mg, 0,2 mmol) y THF (2 ml) se calentó a 40 °C

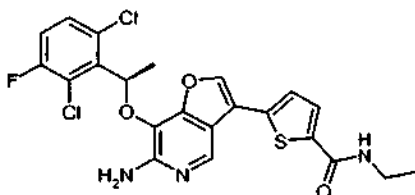
5 durante una noche. El material se concentró al vacío y se cargó en seco sobre gel de sílice para cromatografía en columna. El material se diluyó en primer lugar con EtOAc / hexanos 1:1 para retirar por lavado el material de partida de ciclobuteno, y a continuación con 5 % de MeOH / DCM. Las fracciones que contenían el producto intermedio mono-etiloxi-sustituido se concentraron al vacío. El material se disolvió en NH<sub>3</sub> 2 M en *i*-PrOH (2 ml) y se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La solución se concentró al vacío y se volvió a disolver en DMF (0,5 ml) para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,65 (s a, 2 H), 4,05 (s a, 2 H), 4,50 (s a, 2 H), 6,29 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 517,01 (100) [MH<sup>+</sup>].  
 10 HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,80 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 206: 5-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico ácido**



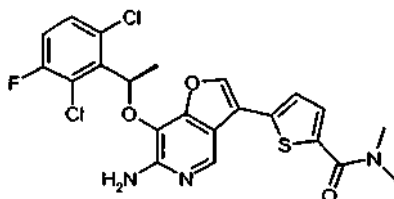
15 Una mezcla de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (100,0 mg, 0,238 mmol), ácido 5-(dihidroxiboril)tiofeno-2-carboxílico (205 mg, 1,19 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,0 mg, 0,01 mmol), carbonato potásico (98,7 mg, 0,714 mmol) y dioxano:agua 4:1 (4 ml) se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 6 h. El material se cargó en seco sobre gel de sílice para cromatografía en columna. El producto en bruto se eluyó con 20 % de MeOH / DCM. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 6,54 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H).  
 20

**Ejemplo 207: Etilamida del ácido 5-[6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico**



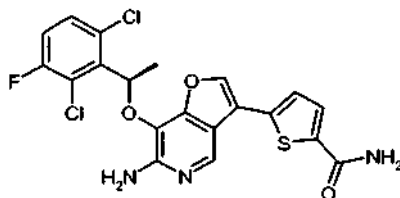
25 *Procedimiento General W*: una mezcla de ácido 5-[6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico (10,0 mg, 0,021 mmol), etilamina (20 mg, 0,4 mmol), TBTU (13,7 mg, 0,43 mmol), DIPEA (0,04 ml, 0,2 mmol) y DCM (2 ml) se agitó a ta durante 5 h. La solución se transfirió a un embudo de decantación, y se extrajo con DCM y agua. La fase orgánica se cargó sobre una placa de TLC preparativa, eluyendo con 3 % de (NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) / DCM. La banda que contenía el producto puro se recogió y se retiró por filtración usando MeOH / DCM 1:1. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,21-1,23 (m, 3 H), 1,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 3,37-3,40 (m, 2 H), 6,53 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,39-7,43 (m, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,67 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 493,95 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 3,44 min (ZQ3, polar 5 min).  
 30

35 **Ejemplo 208: Dimetilamida de ácido 5-[6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico**



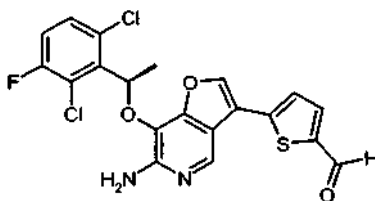
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General W. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 3,24 (s a, 6 H), 6,53 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,38-7,43 (m, 2 H), 7,50 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 493,96 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,45 min (ZQ3, polar 5 min).

5 **Ejemplo 209: 5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxamida**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General W. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 6,54 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,72 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 465,86 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,14 min (ZQ3, polar 5 min).

10 **Ejemplo 210: 5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-tiofeno-2-carbaldehído**

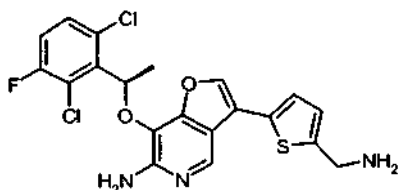


Una mezcla de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (100,0 mg, 0,238 mmol), ácido 5-formil-2-tiofenoborónico (55,7 mg, 0,357 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,0 mg, 0,01 mmol), carbonato potásico (98,7 mg, 0,714 mmol) y dioxano:agua 4:1 (10 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. El material se concentró al vacío, se volvió a disolver en DCM y se transfirió a un embudo de decantación, extrayendo con NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se cargó en seco sobre gel de sílice para cromatografía en columna, eluyendo con 2 % de MeOH / DCM. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 6,53 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 450,92 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,75 min (ZQ3, polar 5 min).

15

20

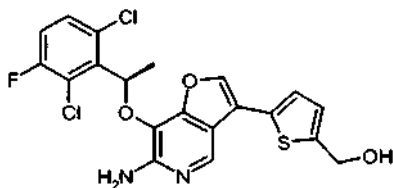
**Ejemplo 211: 5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-tiofeno-2-carbaldehído**



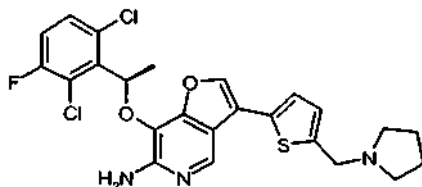
Una mezcla de 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-tiofeno-2-carbaldehído (10,0 mg, 0,022 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,85 mg, 0,0266 mmol), acetato potásico (2,61 mg, 0,0266 mmol) y EtOH (1 ml) se agitó a ta durante 20 min. La solución se concentró al vacío, y se extrajo con DCM y agua. La fase orgánica se concentró al vacío. Se añadieron cinc (14,5 mg, 0,222 mmol), HCl 2 M en H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y THF (1 ml), y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La solución se concentró al vacío, y se extrajo con DCM y NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se concentró al vacío, y se cargó sobre una placa de TLC preparativa, eluyendo con 6 % de (NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) / DCM. La banda que contenía el producto puro se retiró por filtración usando MeOH / DCM 1:1. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,88-1,92 (m, 3 H), 2,03 (s, 2 H), 6,54 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,20-7,27 (m, 2 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 451,87 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,62 min (ZQ3, polar 5 min).

30

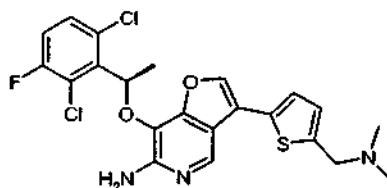


**Ejemplo 212: (5-{6-Amino-7-1-(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-tiofen-2-il)metanol**

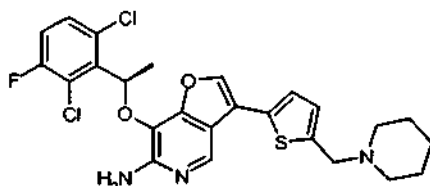
Una solución de 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-tiofeno-2-carbaldehído (6,0 mg, 0,013 mmol), borohidruro sódico (2,5 mg, 0,067 mmol) y MeOH (1 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. El material se concentró al vacío y se volvió a disolver en DMF (0,5 ml) para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 4,76 (s, 2 H), 6,54 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,19-7,27 (m, 2 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 452,90 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,27 min (ZQ3, polar 5 min).

**10 Ejemplo 213: 7-1-(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-pirrolidin-1-ilmetiltiofen-2-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

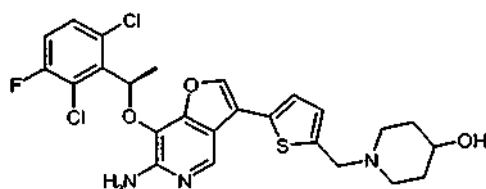
*Procedimiento General V*: una mezcla de 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-tiofeno-2-carbaldehído (7,0 mg, 0,0155 mmol), pirrolidina (20 mg, 0,3 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (6,57 mg, 0,031 mmol) y 1,2-dicloroetano (3 ml) se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La solución se concentró al vacío, se volvió a disolver en DMF (0,5 ml) y se filtró a través de un lecho de filtro de jeringa. El filtrado se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,09 (ddd, *J* = 6,8, 3,8, 3,5 Hz, 4 H), 3,35 (t, *J* = 6,9 Hz, 4 H), 4,58 (s, 2 H), 6,53 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,38-7,43 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 505,91 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,72 min (ZQ3, polar 5 min).

**20 Ejemplo 214: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-dimetil-aminometiltiofen-2-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

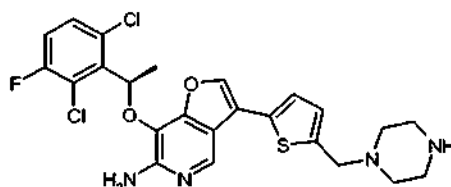
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General V. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,82 (s, 6 H), 4,44 (s, 2 H), 6,54 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,24 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,39-7,44 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 479,91 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,68 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 215: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-piperidin-1-ilmetiltiofen-2-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

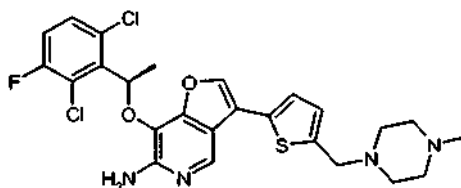
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General V. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,66 (s a, 2 H), 1,80-1,88 (m, 4 H), 1,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 3,18 (s a, 4 H), 4,47 (s, 2 H), 6,54 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 519,97 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,67 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 216: 1-(5-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-ol**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General V. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,79 (s a, 2 H), 1,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,99 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 2 H), 2,99 (s a, 2 H), 3,25-3,30 (m, 2 H), 3,88 (s a, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 6,54 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,19-7,28 (m, 2 H), 7,37-7,44 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 535,96 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,66 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 217: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-piperazin-1-ilmetiltiofen-2-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

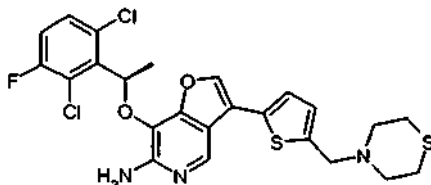
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General V. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,69-2,82 (m, 4 H), 3,20-3,27 (m, 4 H), 3,85 (s, 2 H), 6,53 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,19-7,27 (m, 2 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,85 (s, H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 520,97 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,64 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 218: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-tiofen-2-il]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General V. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,75 (s a, 4 H), 2,85 (s, 3 H), 3,11-3,31 (m, 4 H), 3,88 (s, 2 H), 6,54 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z*

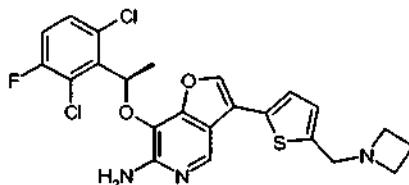
534,97 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,67 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 219:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-tiomorfolin-4-ilmetiltiofen-2-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



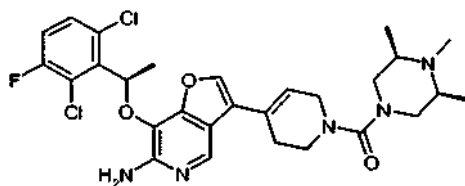
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General V. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,90 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,71-2,77 (m, 4 H), 2,92-2,98 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 6,54 (c,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,06 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1 H), 7,22 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 1 H), 7,28 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1 H), 7,4] (dd,  $J$  = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  537,89 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,89 min (ZQ3, polar 5 min).

10 **Ejemplo 220:** 3-(5-Azetidin-1-ilmetiltiofen-2-il)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



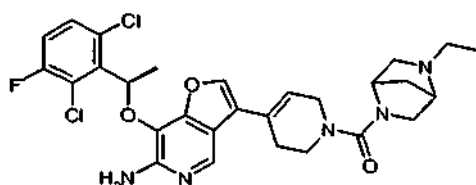
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General V. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,91 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,50 (quint,  $J$  = 8,1 Hz, 2 H), 4,13 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 4 H), 4,56 (s, 2 H), 6,54 (c,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,29 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1 H), 7,36-7,44 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  491,94 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,60 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 221:** (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-((3*R*\*,5*S*\*)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-metanona



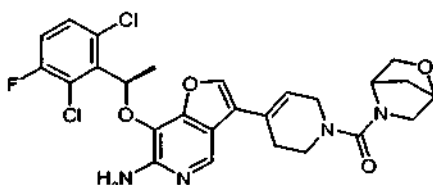
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,38 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 6 H), 1,87 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,54 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,05 (dd,  $J$  = 14,4, 11,4 Hz, 2 H), 3,28 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1 H), 3,34 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1 H), 3,54 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 2 H), 3,76 (d,  $J$  = 15,4 Hz, 2 H), 4,07 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 2 H), 6,24 (s a, 1 H), 6,49 (c,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 7,39 (dd,  $J$  = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  576,04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,48 min (ZQ3, polar 5 min).

25 **Ejemplo 222:** (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-metanona



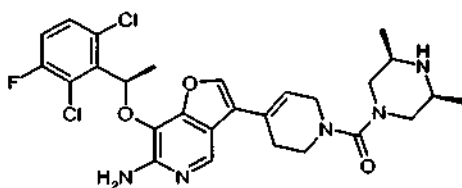
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,33 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H), 1,88 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3 H), 2,12-2,24 (m, 2 H), 2,42-2,53 (m, 1 H), 2,54-2,65 (m, 1 H), 3,14-3,25 (m, 1 H), 3,33-3,42 (m, 3 H), 3,58 (d,  $J$  = 11,4 Hz, 1 H), 3,72-3,84 (m, 3 H), 4,06 (s a, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 4,46 (s, 1 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,50 (c,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd,  $J$  = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  574,02 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,53 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 223:** (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)metanona



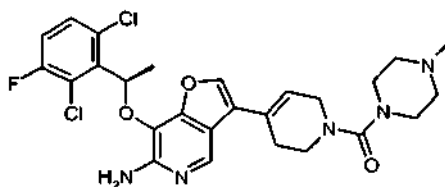
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,85 (s, 2 H), 1,87 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,39-2,49 (m, 1 H), 2,51-2,61 (m, 1 H), 3,28 (s, 1 H), 3,38 (ddd,  $J$  = 13,1, 8,3, 4,5 Hz, 1 H), 3,54 (dd,  $J$  = 9,7, 1,6 Hz, 1 H), 3,70 (ddd,  $J$  = 13,3, 5,1, 4,9 Hz, 1 H), 3,78 (dd,  $J$  = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,97-4,05 (m, 3 H), 4,41 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 6,23 (s a, 1 H), 6,49 (c,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 7,39 (dd,  $J$  = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  547,01 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,95 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 224:** (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(3*R*\*,5*S*\*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metanona



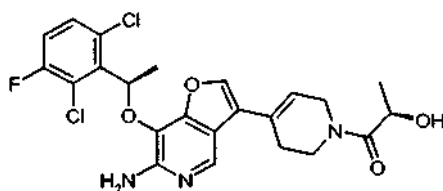
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General E. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,32 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 6 H), 1,88 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,55 (s a, 2 H), 2,86 (dd,  $J$  = 14,4, 11,4 Hz, 2 H), 3,40 (ddd,  $J$  = 11,2, 6,7, 3,3 Hz, 2 H), 3,55 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 2 H), 3,80 (dd,  $J$  = 14,1, 2,3 Hz, 2 H), 4,07 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 2 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,49 (c,  $J$  = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd,  $J$  = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  562,05 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,51 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 225:** (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona



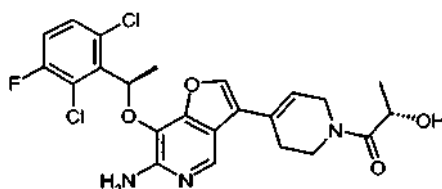
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General E. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,88 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,55 (s a, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 3,10 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 4 H), 3,48 (s a, 4 H), 3,54 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 2 H), 4,06 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 2 H), 6,25 (s a, 1 H), 6,50 (c,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd,  $J$  = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  548,04 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,37 min (ZQ2, polar 5 min).

**Ejemplo 226:** (*R*)-1-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona



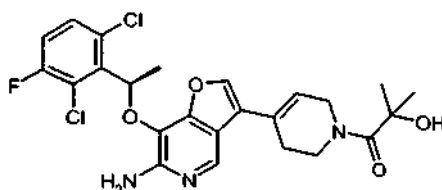
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,35 (dd, *J* = 14,7, 6,6 Hz, 3 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,50 (s a, 1 H), 2,57 (s a, 1 H), 3,67-3,85 (m, 2 H), 4,17-4,30 (m, 2 H), 4,63 (dc, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1 H), 6,27 (d, *J* = 10,1 Hz, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 494,04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,79 min (ZQ3, polar 5 min).

10 **Ejemplo 227:** (*S*)-1-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona



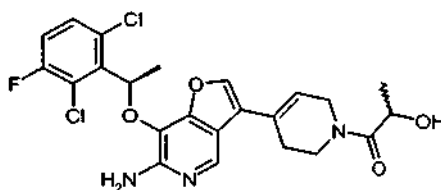
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,35 (dd, *J* = 13,4, 6,6 Hz, 3 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,50 (s a, 1 H), 2,57 (s a, 1 H), 3,69-3,94 (m, 2 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 4,56-4,69 (m, 1 H), 6,28 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,22 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 493,90 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,88 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 228:** 1-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,45 (s, 6 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,54 (s a, 2 H), 3,84 (d, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 4,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,51 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 508,02 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,94 min (ZQ3, polar 5 min).

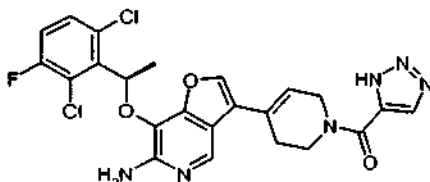
25 **Ejemplo 229:** 1-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,35 (dd, *J* = 13,9, 6,6 Hz, 3 H), 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,51 (s a, 1 H), 2,57 (s a, 1 H), 3,67-3,85 (m, 2 H), 4,28 (d,

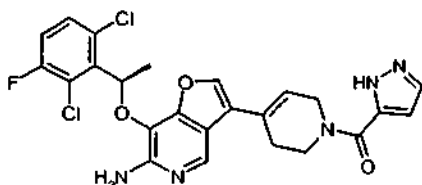
$J = 2,0$  Hz, 2 H), 4,58-4,70 (m, 1 H), 6,30 (s a, 1 H), 6,51 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 7,22 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 7,40 (dd,  $J = 9,0$ , 4,9 Hz, 1 H), 7,67 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  493,97 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,84$  min (ZQ3, polar 5 min).

5 **Ejemplo 230:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(3*H*-[1,2,3]triazol-4-il)-metanona



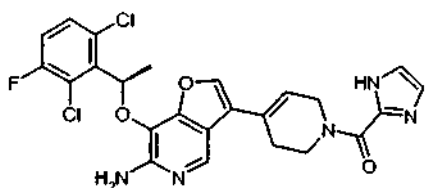
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1,85$ -1,91 (m, 3 H), 2,63 (s a, 2 H), 3,98 (s a, 1 H), 4,13 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1 H), 4,40 (s a, 1 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,35 (s a, 1 H), 6,50 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 7,22 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,40 (dd,  $J = 9,0$ , 4,9 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,16-8,27 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  517,03 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,85$  min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 231:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(2*H*-pirazol-3-il)-metanona



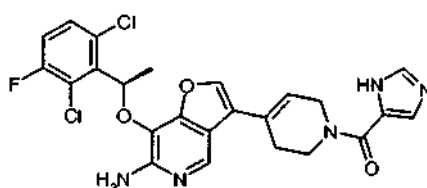
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1,85$ -1,89 (m, 3 H), 2,61 (s a, 2 H), 3,98 (s a, 1 H), 4,03-4,13 (m, 1 H), 4,40 (s a, 1 H), 4,61 (s a, 1 H), 6,34 (s a, 1 H), 6,49 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 7,21 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,39 (dd,  $J = 9,0$ , 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (s a, 1 H), 7,73 (s a, 1 H), 8,23 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  516,03 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,90$  min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 232:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(1*H*-imidazol-2-il)-metanona



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1,88$  (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,60 (s a, 1 H), 2,65 (s a, 1 H), 3,96 (s a, 1 H), 4,38 (s a, 1 H), 4,48 (s a, 1 H), 4,95 (s a, 1 H), 6,31 (d,  $J = 18,9$  Hz, 1 H), 6,50 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 7,14-7,28 (m, 3 H), 7,39 (dd,  $J = 8,8$ , 4,8 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,23 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  515,99 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,92$  min (ZQ3, polar 5 min).

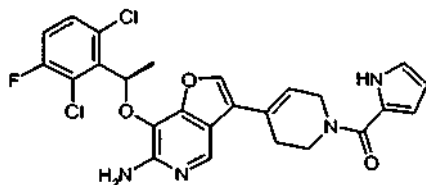
25 **Ejemplo 233:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(3*H*-imidazol-4-il)-metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,65 (s, 2 H), 3,95 (s a, 1 H), 4,09 (s a, 1 H), 4,38 (s a, 1 H), 4,64 (s a, 1 H), 6,30 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,20 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 515,95 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,59 min (ZQ3, polar 5 min).

5

**Ejemplo 234: (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(1*H*-pirrol-2-il)-metanona**

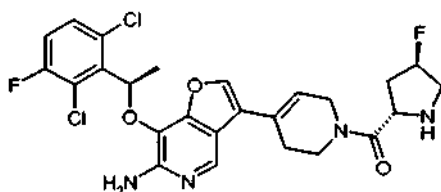


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,61 (s a, 2 H), 4,00 (s a, 2 H), 4,49 (s a, 2 H), 6,20-6,24 (m, 1 H), 6,30 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,68 (dd, *J* = 3,5, 1,3 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 2,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 514,98 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,19 min (ZQ3, polar 5 min).

10

**Ejemplo 235: (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-metanona**

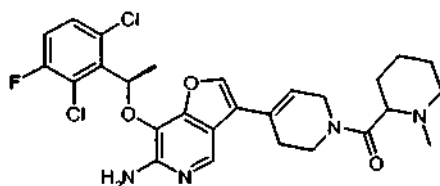
15



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,07-2,31 (m, 1 H), 2,55 (s a, 2 H), 2,81-2,95 (m, 1 H), 3,42-3,55 (m, 1 H), 3,55-3,68 (m, 1 H), 3,77 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 3,86-4,05 (m, 1 H), 4,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 4,79-4,87 (m, 1 H), 5,54 (s a, 1 H), 6,30 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,64-7,71 (m, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 537,02 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,49 min (ZQ3, polar 5 min).

20

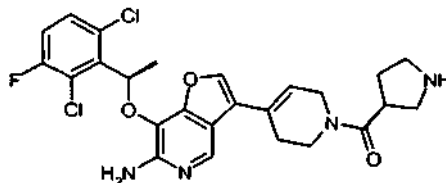
**Ejemplo 236: (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-2-il)metanona**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,61-1,82 (m, 3 H), 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,93 (s a, 2 H), 2,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 2,55 (s a, 1 H), 2,64 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 2,76-2,83 (m, 3 H), 3,01-3,15 (m, 1 H), 3,50 (s a, 1 H), 3,70-3,93 (m, 2 H), 4,25 (s a, 1 H), 4,34 (s a, 1 H), 4,41 (s a, 1 H), 6,30 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 547,05 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,49 min (ZQ3, polar 5 min).

25

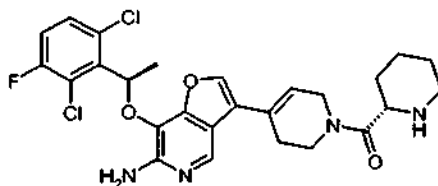
30

**Ejemplo 237: (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(S)-pirrolidina-3-ilmetanona**

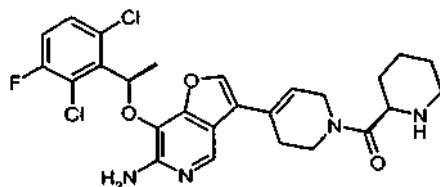
5 *Procedimiento General N*: una mezcla de 7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (8,0 mg, 0,019 mmol), éster de 1-*terc*-butilo del ácido (*S*)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (8,2 mg, 0,038 mmol), TBTU (9,12 mg, 0,0284 mmol), DIPEA (20  $\mu$ l, 0,09 mmol) y DCM (1 ml) se agitó a ta durante 30 min. La solución se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM y agua. La fase orgánica se concentró al vacío, se volvió a disolver en dioxano y se transfirió a un tubo de cierre hermético. Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,1 ml), y la mezcla se calentó a 50  $^{\circ}$ C durante 2 h. La solución se concentró al vacío, se disolvió en DMF (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1$ H (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  = 1,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,04-2,15 (m, 1 H), 2,34-2,43 (m, 1 H), 2,51 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 2,61 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 3,34-3,39 (m, 3 H), 3,63-3,74 (m, 2 H), 3,79-3,88 (m, 2 H), 4,26 (s a, 1 H), 4,32 (s a, 1 H), 6,30 (s a, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES $^+$ ): *m/z* 519,01 (100) [MH $^+$ ]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,54 min (ZQ3, polar 5 min).

10

15

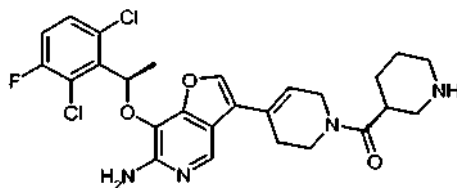
**Ejemplo 238: (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(S)-piperidin-2-ilmetanona**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General N. RMN  $^1$ H (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  = 1,57-1,82 (m, 4 H), 1,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,18 (dd, *J* = 11,7, 10,7 Hz, 1 H), 2,52 (s a, 1 H), 2,62 (s a, 1 H), 3,00-3,14 (m, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 8,2, 3,7 Hz, 1 H), 3,71-3,77 (m, 1 H), 4,16-4,26 (m, 1 H), 4,26-4,41 (m, 2 H), 6,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES $^+$ ): *m/z* 532,99 (100) [MH $^+$ ]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,63 min (ZQ3, polar 5 min).

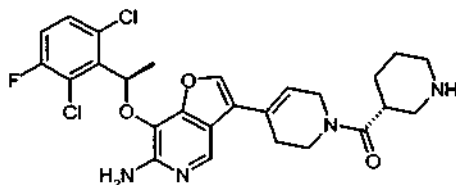
**Ejemplo 239: (4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(R)-piperidin-2-ilmetanona**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General N. RMN  $^1$ H (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  = 1,63 (s a, 1 H), 1,67-1,82 (m, 3 H), 1,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,89-2,02 (m, 2 H), 2,17 (t, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 2,53 (s a, 1 H), 2,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 3,02-3,12 (m, 1 H), 3,36-3,46 (m, 1 H), 3,72-3,77 (m, 1 H), 4,15-4,27 (m, 1 H), 4,27-4,42 (m, 2 H), 6,25-6,32 (m, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES $^+$ ): *m/z* 532,99 (100) [MH $^+$ ]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,68 min (ZQ3, polar 5 min).

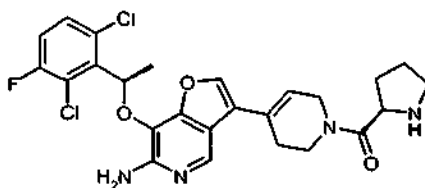


**Ejemplo 240: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(S)-piperidin-3-ilmetanona**

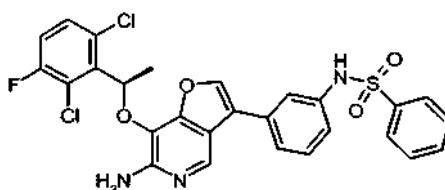
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General N. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,79-1,91 (m, 6 H), 1,94-2,08 (m, 1 H), 2,51 (s a, 1 H), 2,61 (s a, 1 H), 3,09-3,27 (m, 4 H), 3,33-3,40 (m, 1 H), 3,73-3,88 (m, 2 H), 4,16-4,37 (m, 2 H), 6,26-6,33 (m, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 532,99 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,72 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 241: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(R)-piperidin-3-ilmetanona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General N. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,80-1,91 (m, 6 H), 1,95-2,06 (m, 1 H), 2,51 (s a, 1 H), 2,60 (s a, 1 H), 3,12-3,27 (m, 4 H), 3,33-3,43 (m, 1 H), 3,72-3,89 (m, 2 H), 4,17-4,37 (m, 2 H), 6,25-6,31 (m, 1 H), 6,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 532,99 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,55 min (ZQ3, polar 5 min).

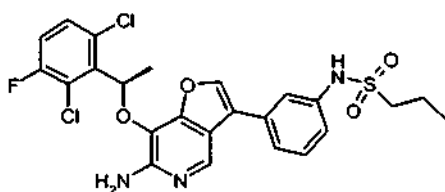
**Ejemplo 242: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-(R)-pirrolidin-2-ilmetanona**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General N. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,86-1,91 (m, 4 H), 1,92-2,14 (m, 3 H), 2,47-2,65 (m, 3 H), 3,33-3,48 (m, 2 H), 3,76 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,17-4,41 (m, 2 H), 4,67-4,77 (m, 1 H), 6,25-6,33 (m, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 518,98 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,52 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 243: N-(3-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)bencenosulfonamida**

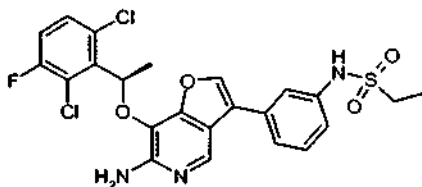
5 *Procedimiento General O:* una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (30,0 mg, 0,137 mmol), DCM (2 ml) y piridina (0,04 ml) se cargó con cloruro de bencenosulfonilo (36,3 mg, 0,205 mmol) a ta. La solución se volvió de color amarillo vivo. La mezcla se calentó a 25 °C durante una noche, y a continuación se concentró al vacío. El material en bruto se usó directamente para acoplamiento de Suzuki, se mezcló con 3-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (20,0 mg, 0,0476 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,5 mg, 0,0048 mmol), carbonato potásico (19,7 mg, 0,143 mmol) y dioxano / H<sub>2</sub>O 4:1 (2 ml) y se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. Los disolventes se retiraron al vacío, y el material se disolvió de nuevo en MeOH y se pasó a través de un cartucho de PS-tiol para retirar el paladio. La mezcla en bruto se concentró al vacío y se volvió a disolver en DMF (0,5 ml) para purificación por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,87-1,92 (m, 3 H), 6,55 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,10 (dt, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,28-7,35 (m, 2 H), 7,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,48-7,52 (m, 2 H), 7,55-7,58 (m, 1 H), 7,78-7,80 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 571,96 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,69 min (ZQ3, polar 5 min).

15 **Ejemplo 244: (3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)amida del ácido propano-1-sulfónico**



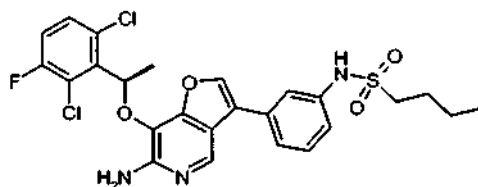
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General O. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,78-1,86 (m, 2 H), 1,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 3,04-3,15 (m, 2 H), 6,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,20-7,27 (m, 2 H), 7,38-7,45 (m, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 538,01 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,57 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 245: (3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)amida del ácido etanosulfónico**



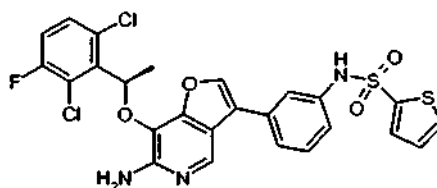
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General O. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 3,13 (c, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 6,55 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,19-7,28 (m, 2 H), 7,37-7,44 (m, 3 H), 7,54-7,59 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 524,01 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,41 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 246: (3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)amida del ácido butano-1-sulfónico**



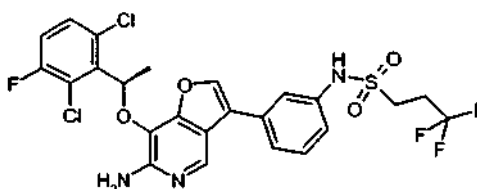
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General O. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,78-1,86 (m, 2 H), 1,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 3,04-3,15 (m, 2 H), 6,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,20-7,27 (m, 2 H), 7,38-7,45 (m, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 538,01 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,57 min (ZQ3, polar 5 min).

35

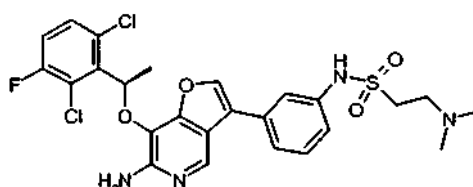
**Ejemplo 247: (3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)amida del ácido tiofeno-2-sulfónico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General O. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 6,54 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 4,8, 3,8 Hz, 1 H), 7,14

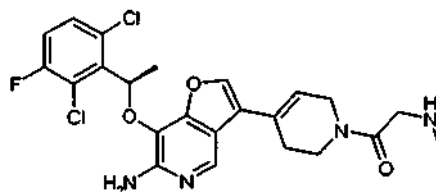
(dt, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,32-7,45 (m, 4 H), 7,52 (dd, *J* = 3,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,1 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 577,92 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,65 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 248: (3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)amida del ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfónico**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General O. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,65-2,76 (m, 2 H), 3,33-3,39 (m, 2 H), 6,56 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,39-7,47 (m, 3 H), 7,57 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 591,99 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,69 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 249: (3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)amida del ácido 2-dimetilaminoetanosulfónico**

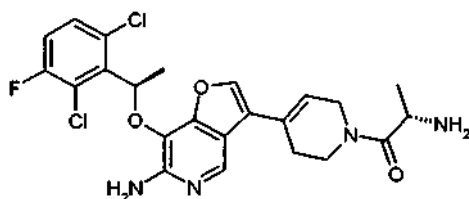
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General O. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,20 (s, 6 H), 2,77-2,82 (m, 2 H), 3,30 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 6,55 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,19-7,27 (m, 2 H), 7,38-7,44 (m, 3 H), 7,58 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 567,04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,54 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 250: 1-[4-{6-Amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-piridin-1(2H)-il]-2-(metilamino)etanona**

25 **Procedimiento General P:** una mezcla de 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilglicina (9,0 mg, 0,047 mmol), TBTU (7,6 mg, 0,024 mmol), DIPEA (0,02 ml, 0,1 mmol) y DCM (1,0 ml) se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y a continuación se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (20 ml). La fase orgánica se

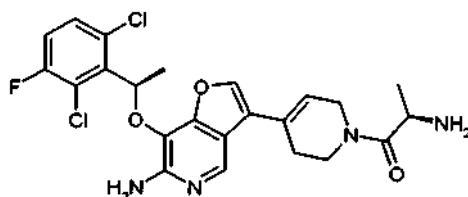
lavó con salmuera (25 ml) y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. En aceite de color amarillo se disolvió en DCM (0,5 ml) y a continuación se trató con HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se sometió a purificación dirigida a masas. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,89-1,94 (m, 3 H), 2,47-2,60 (m, 2 H), 2,74 (d, *J* = 2,8 Hz, 3 H), 3,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 3,83 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 4,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,24 (d, *J* = 20,0 Hz, 1 H), 6,66 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 493,02 [MH<sup>+</sup>].

10 **Ejemplo 251: (2S)-2-Amino-1-[4-[6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]propan-1-ona**



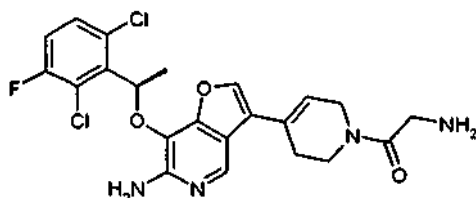
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,43-1,52 (m, 3 H), 1,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,47-2,63 (m, 2 H), 3,71-3,97 (m, 2 H), 4,16-4,37 (m, 2 H), 4,38-4,52 (m, 1 H), 6,21-6,31 (m, 1 H), 6,66 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,87-7,93 (m, 1 H), 8,23-8,29 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 493,01 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 252: (2R)-2-Amino-1-[4-[6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]propan-1-ona**



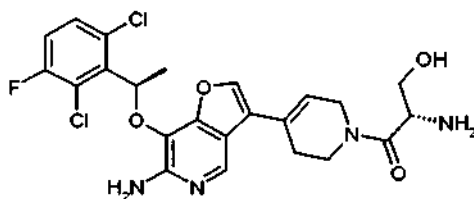
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,39-1,55 (m, 3 H), 1,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,45-2,62 (m, 2 H), 3,68-3,99 (m, 2 H), 4,16-4,37 (m, 2 H), 4,39-4,57 (m, 1 H), 6,15-6,35 (m, 1 H), 6,66 (cd, *J* = 6,7, 2,7 Hz, 1 H), 7,24 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,84-7,94 (m, 1 H), 8,20-8,31 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 493,01 [MH<sup>+</sup>].

25 **Ejemplo 253: 2-Amino-1-[4-[6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]etanona**



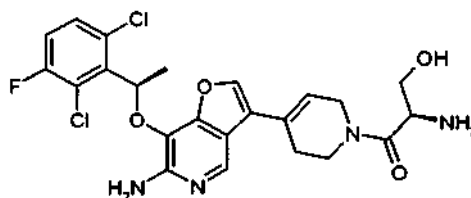
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,43-1,52 (m, 3 H), 1,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,47-2,63 (m, 2 H), 3,71-3,97 (m, 2 H), 4,16-4,37 (m, 2 H), 4,38-4,52 (m, 1 H), 6,21-6,31 (m, 1 H), 6,66 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,87-7,93 (m, 1 H), 8,23-8,29 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 479,00 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 254: (2S)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-hidroxiopropan-1-ona**



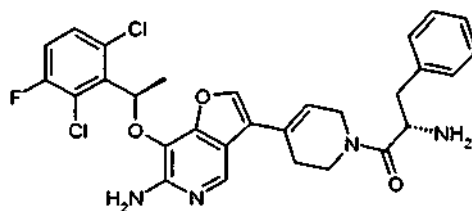
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,47-2,63 (m, 2 H), 3,69-4,02 (m, 4 H), 4,17-4,39 (m, 2 H), 4,40-4,57 (m, 1 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,65 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,24 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,83-7,94 (m, 1 H), 8,17-8,31 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 508,99 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 255: (2R)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-hidroxiopropan-1-ona**



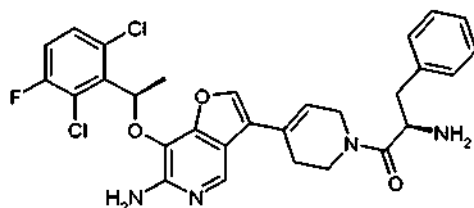
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,46-2,63 (m, 2 H), 3,65-4,02 (m, 4 H), 4,19-4,37 (m, 3 H), 4,42-4,56 (m, 1 H), 6,18-6,33 (m, 1 H), 6,65 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,84-7,94 (m, 1 H), 8,22-8,29 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 508,96 [MH<sup>+</sup>].

15 **Ejemplo 256: (2S)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-fenilpropan-1-ona**



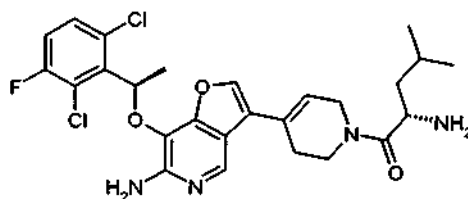
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 569,02 [MH<sup>+</sup>].

20 **Ejemplo 257: (2R)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-fenilpropan-1-ona**



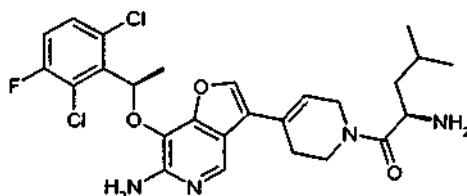
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 569,00 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 258: (2S)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-4-metilpentan-1-ona**



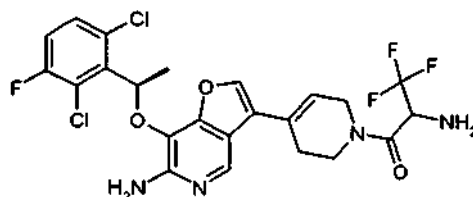
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,11 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 3 H), 1,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,12-2,30 (m, 1 H), 2,52 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,70-3,96 (m, 2 H), 4,14-4,33 (m, 2 H), 4,34-4,46 (m, 1 H), 6,19-6,34 (m, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 7,24 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 14,4 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 521,00 [MH<sup>+</sup>].

10 **Ejemplo 259: (2R)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-4-metilpentan-1-ona**



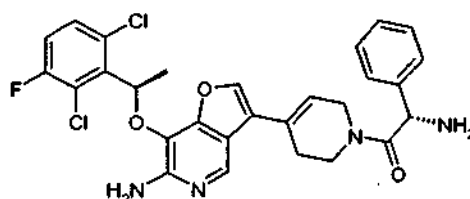
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,02 (dd, J = 6,9, 4,7 Hz, 3 H), 1,11 (dd, J = 14,1, 7,1 Hz, 3 H), 1,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,13-2,31 (m, 1 H), 2,48-2,64 (m, 2 H), 3,73-3,97 (m, 2 H), 4,10-4,33 (m, 2 H), 4,39 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,19-6,34 (m, 1 H), 6,59-6,71 (m, 1 H), 7,24 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,18-8,30 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 521,00 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 260: 2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3,3,3-trifluoropropan-1-ona**



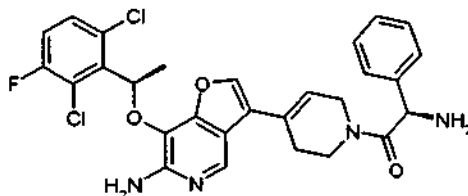
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 2,53 (s a, 1 H), 4,32 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,29 (s a, 1 H), 6,50 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,21 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 546,96 [MH<sup>+</sup>].

25 **Ejemplo 261: (2S)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-feniletanona**



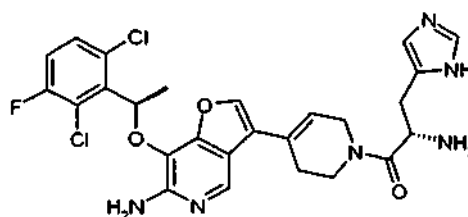
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0,96-1,23 (m, 1 H), 1,94 (dd,  $J$  = 6,6, 3,3 Hz, 3 H), 2,36-2,61 (m, 1 H), 3,21 (s, 1 H), 3,55 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 2 H), 3,89 (s a, 1 H), 4,32 (s a, 1 H), 6,05-6,35 (m, 1 H), 6,48-6,59 (m, 1 H), 7,28 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1 H), 7,42-7,63 (m, 7 H), 8,05-8,23 (m, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  554,99 [ $\text{MH}^+$ ].

5 **Ejemplo 262: (2R)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-feniletanona**



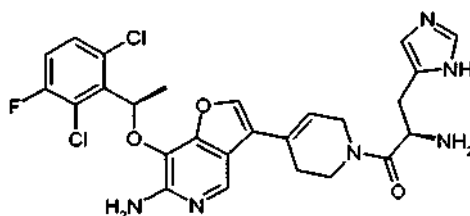
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1,11-1,32 (m, 1 H), 1,83-1,91 (m, 3 H), 2,50 (s a, 1 H), 3,11-3,16 (m, 1 H), 3,48 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 2 H), 3,77 (s a, 1 H), 4,23 (s a, 1 H), 5,98-6,27 (m, 1 H), 6,47 (s a, 1 H), 7,16-7,26 (m, 1 H), 7,48 (s a, 7 H), 8,00-8,14 (m, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  554,99 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 263: (2S)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(1H-imidazol-5-il)propan-1-ona**



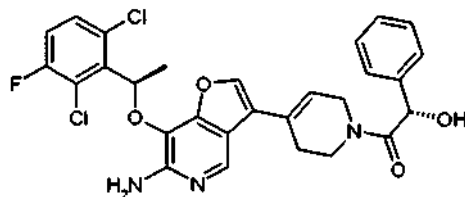
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1,96 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,57 (s a, 1 H), 2,89 (s, 2 H), 3,09-3,18 (m, 1 H), 3,21 (dd,  $J$  = 3,3, 1,8 Hz, 1 H), 3,62-4,03 (m, 2 H), 4,06-4,49 (m, 2 H), 6,19-6,38 (m, 1 H), 6,58 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,11 (d,  $J$  = 13,4 Hz, 1 H), 7,25-7,34 (m, 1 H), 7,48 (dd,  $J$  = 9,0, 4,7 Hz, 1 H), 7,75 (d,  $J$  = 11,4 Hz, 1 H), 7,87 (d,  $J$  = 20,0 Hz, 1 H), 8,26 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  558,97 [ $\text{MH}^+$ ].

20 **Ejemplo 264: (2R)-2-Amino-1-[4-{6-amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3-(1H-imidazol-5-il)propan-1-ona**



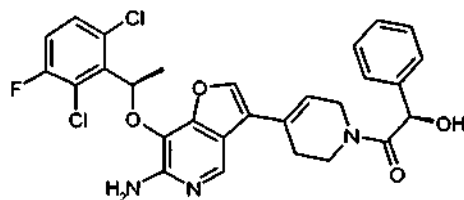
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1,96 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,56 (s a, 1 H), 2,87-2,92 (m, 2 H), 3,12 (s a, 1 H), 3,20-3,26 (m, 1 H), 3,63-4,02 (m, 1 H), 4,06-4,48 (m, 1 H), 6,20-6,38 (m, 1 H), 6,59 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,14 (d,  $J$  = 13,9 Hz, 1 H), 7,25-7,33 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 1 H), 7,74-7,83 (m, 1 H), 7,94 (d,  $J$  = 17,4 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  558,97 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 265:** (2S)-1-[4-{6-Amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-hidroxi-2-feniletanona



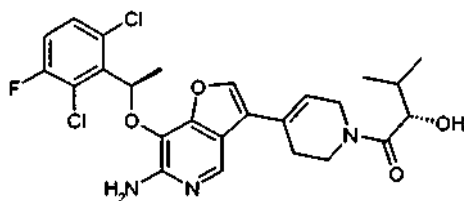
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P excluyendo el tratamiento con HCl.  
 5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,25 (s a, 1 H), 2,52 (s a, 1 H), 2,91 (s, 1 H), 3,04 (s, 1 H), 3,55-3,74 (m, 1 H), 3,75-3,87 (m, 1 H), 3,87-4,04 (m, 1 H), 4,17-4,32 (m, 1 H), 6,05 (s a, 1 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,51 (dc, *J* = 6,4, 6,3 Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 1 H), 7,31-7,56 (m, 6 H), 8,02 (s, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 8,32 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 556,00 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 266:** (2R)-1-[4-{6-Amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-hidroxi-2-feniletanona



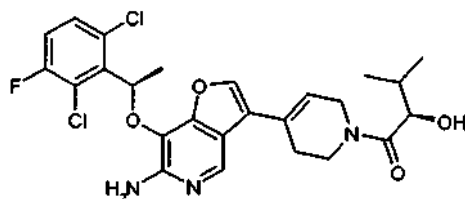
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P excluyendo el tratamiento con HCl.  
 15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,25 (s a, 1 H), 2,52 (s a, 1 H), 3,56-3,81 (m, 2 H), 3,88-4,04 (m, 1 H), 4,20 (s a, 1 H), 4,25 (s a, 1 H), 4,38-4,49 (m, 1 H), 6,06 (s a, 1 H), 6,27 (s a, 1 H), 6,51 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,25 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,32-7,51 (m, 6 H), 8,07 (s a, 1 H), 8,17 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 555,94 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 267:** (2S)-1-[4-{6-Amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P excluyendo el tratamiento con HCl.  
 20 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 0,97 (s a, 3 H), 1,05 (s a, 3 H), 1,34 (s a, 1 H), 1,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H), 2,61 (s a, 2 H), 3,84 (s a, 1 H), 4,28-4,39 (m, 2 H), 5,53 (s a, 1 H), 6,34 (s a, 1 H), 6,49-6,60 (m, 1 H), 7,26 (s a, 1 H), 7,44 (s a, 1 H), 7,69 (s a, 1 H), 8,25 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 522,01 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 268:** (2R)-1-[4-{6-Amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona

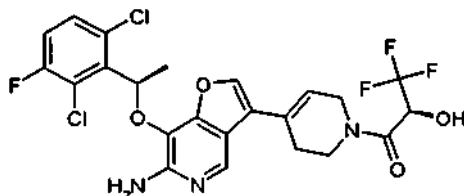


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P excluyendo el tratamiento con HCl.  
 25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 0,93-1,00 (m, 3 H), 1,00-1,08 (m, 3 H), 1,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,05 (s, 1 H), 3,83



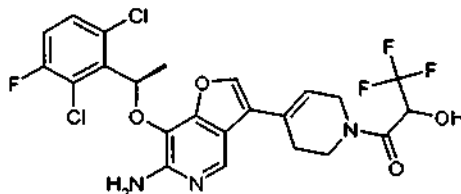
(s a, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 4,31 (s a, 3 H), 5,53 (s, 1 H), 6,34 (s a, 1 H), 6,54 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 7,26 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,44 (dd,  $J = 9,0, 4,9$  Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  522,01 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 269:** (2S)-1-[4-{6-Amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropan-1-ona



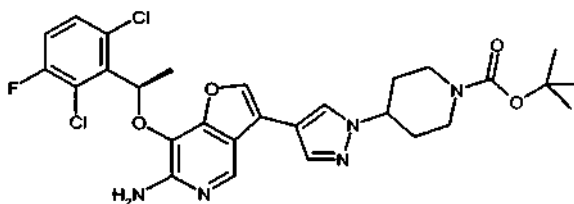
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P excluyendo el tratamiento con HCl. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta = 1,93$  (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,63 (s a, 2 H), 2,70 (s, 1 H), 2,91 (s, 1 H), 3,04 (s, 1 H), 3,92 (s a, 1 H), 4,32 (s a, 1 H), 5,14 (s a, 1 H), 6,34 (s a, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 7,22-7,30 (m, 1 H), 7,41-7,47 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,34 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  547,91 [MH<sup>+</sup>].

10 **Ejemplo 270:** 1-[4-{6-Amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropan-1-ona



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General P excluyendo el tratamiento con HCl. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta = 1,92$  (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,72-2,74 (m, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 4,37 (s a, 2 H), 5,13 (dd,  $J = 15,5, 6,7$  Hz, 1 H), 6,33 (s a, 1 H), 6,51-6,58 (m, 1 H), 7,26 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,44 (dd,  $J = 9,0, 4,9$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  547,98 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 271:** 4-[4-{6-Amino-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il]-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

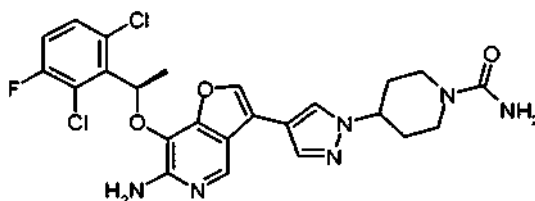


20 Una suspensión de 3-bromo-7-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-amina (202,8 mg, 0,4828 mmol, 1 eq.), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (218,3 mg, 0,5786 mmol, 1,2 eq.), (1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno) dicloruro de paladio (40,7 mg, 0,0556 mmol, 12 % en moles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (214,6 mg, 1,553 mmol, 3,2 eq.) en una mezcla 4:1 de dioxano (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se desgasificó y se cargó con nitrógeno varias veces. A continuación se irradió la muestra de reacción con calentamiento microondas [CEM, 100 °C, 150 W, PowerMAX desconectado, con agitación] durante 45 min. Se añadieron cantidades adicionales de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (59,0 mg, 0,156 mmol, 0,3 eq.) y (1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno) dicloruro de paladio (12,5 mg, 0,0171 mmol, 4 % en moles) y la mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con nitrógeno antes de calentamiento en microondas. Después de un período adicional de 30 min de calentamiento en microondas CEM, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se formó una emulsión, que condujo al procesamiento de la mezcla completa a través de un pequeño lecho de Celite para retirar el material particulado no deseado. El filtrado recogido se lavó de nuevo con salmuera (2 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [columna de vidrio de 1,27 cm x 25,4 cm, eluyendo con Hex:EtOAc 1:1 → 1:2 → 1:3 → 0:1]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando el material del título, en forma de una película de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1,46$  (s, 9H), 1,84 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,95 (cd,  $J = 12,2, 4,4$  Hz, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,78-2,99 (m, 2H), 4,16-4,36 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 6,54 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 7,01 (dd,  $J = 8,8,$

8,1 Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J = 8,8, 4,8$  Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H). MS (ES):  $m/z$  590,14 (100)  $[MH^+]$ . HPLC:  $t_R = 3,60$  min (ZQ3, polar 5 min).

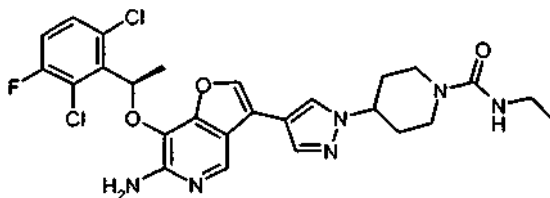
*Procedimiento General Q para N-alkilación/acilación, usando especies de isocianato, cloroformiato, y cloruro de sulfonilo:* a una solución de diclorhidrato de 7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina (10,6 mg, 0,0188 mmol, 1 eq.) y DIPEA (26  $\mu$ l, 0,15 mmol, 8 eq.) en DMF (1 ml), se añadió una gota del isocianato, cloroformiato, o cloruro de sulfonilo (aprox. 0,0346 mmol, 1,8 eq.) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La solución de DMF se filtró a través de una jeringa y se presentó directamente en el departamento analítico para purificación por MDPS. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se retiró todo el disolvente usando SpeedVac para obtener el material del título.

10 **Ejemplo 272: 4-(4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxamida**



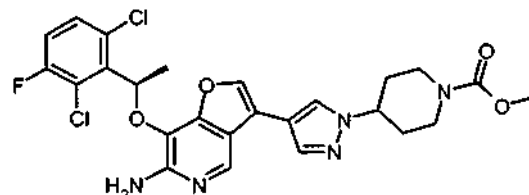
Se siguió el Procedimiento General Q. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,74$ -1,83 (m, 2H), 1,86 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,98 (dd,  $J = 12,4, 2,5$  Hz, 2H), 2,84 (t a,  $J = 11,9$  Hz, 2H), 4,06 (d a,  $J = 13,4$  Hz, 2H), 4,37 (tt,  $J = 11,5, 4,1$  Hz, 1H), 6,03 (s a, 2H), 6,33 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 6,66 (s a, 2H), 7,46 (dd,  $J = 8,6, 8,6$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 9,1, 5,1$  Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,44 (s, 1H). MS (ES $^+$ ):  $m/z$  533,05/534,98 (100/99)  $[MH^+]$ . HPLC:  $t_R = 2,79$  min (ZQ3, polar 5 min).

15 **Ejemplo 273: 4-(4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-etilpiperidina-1-carboxamida**



20 Se siguió el Procedimiento General Q, excepto en que el material del título se aisló en forma de una sal de formiato. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,02$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,74-1,89 (m, 2H), 1,84 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,98 (dd,  $J = 12,1, 2,3$  Hz, 2H), 2,76-2,87 (m, 2H), 3,06 (cd,  $J = 7,1, 5,6$  Hz, 2H), 4,07 (d a,  $J = 13,4$  Hz, 2H), 4,36 (dddd,  $J = 11,4, 11,4, 4,0, 3,9$  Hz, 1H), 5,59 (s a, 2H), 6,25 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 6,55 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 6,80 (s a, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,6, 8,6$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 9,1, 5,1$  Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,34 (s, 2H). MS (ES $^+$ ):  $m/z$  561,12/563,08 (100/90)  $[MH^+]$ . HPLC:  $t_R = 2,97$  min (ZQ3, polar 5 min)

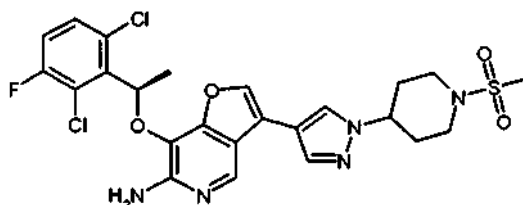
25 **Ejemplo 274: 4-(4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de metilo**



30 Se siguió el Procedimiento General Q, excepto en que la reacción se enfrió a 0 °C antes de la adición de cloroformiato y a continuación se inactivó INMEDIATAMENTE después de la adición con una gota de agua. El material del título se recogió en forma de la sal de formiato. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,74$ -1,93 (m, 2H), 1,84 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 1,98-2,07 (m, 2H), 3,00 (s a, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,07 (s a, 2H), 4,42 (dddd,  $J = 11,4, 11,4, 3,8$  Hz, 3,8 Hz, 1H), 5,96 (s a, 1H), 6,28 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 6,54 (s a, 1H), 7,45 (dd,  $J = 8,6, 8,6$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J =$

8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). MS (ES):  $m/z$  548,06/550,01 (100/94) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 3,18 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 275:** 7-1(1*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[1-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina

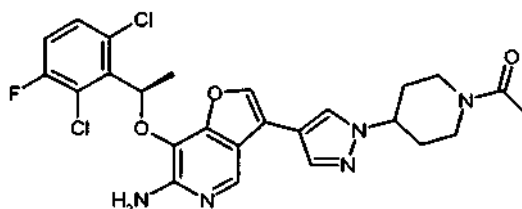


5

Se siguió el Procedimiento General Q, excepto en que la reacción se enfrió a 0 °C antes de la adición de cloroformiato y a continuación se inactivó INMEDIATAMENTE después de la adición con una gota de agua. El material del título se recogió en forma de la sal de formiato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,05 (dddd, *J* = 11,9, 11,9, 11,9, 4,0 Hz, 2H), 2,15 (dd, *J* = 13,1, 3,3 Hz, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,63-3,71 (m, 2H), 4,36 (dddd, *J* = 11,1, 11,1, 4,2, 4,0 Hz, 1H), 5,61 (s a, 2H), 6,25 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  568,03/569,97 (100/93) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 3,17 min (ZQ3, polar 5 min).

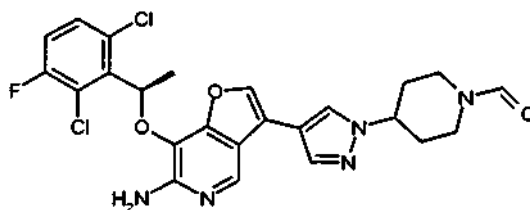
*Procedimiento General R para el acoplamiento de amida de piperidinas sustituidas:* a una solución de diclorhidrato de 7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina (10,4 mg, 0,0185 mmol, 1 eq.), TBTU (12,1 mg, 0,0377 mmol, 2 eq.), y DIPEA (16 μl, 0,092 mmol, 5 eq.) en DMF (1 ml), se añadió una gota de ácido carboxílico (0,0369 mmol, 2 eq.) y la reacción se agitó a ta durante 20 min. La solución de DMF se filtró a través de una jeringa y se presentó directamente en el departamento analítico para purificación por MDPS. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se evaporó todo el disolvente usando SpeedVac para obtener el material del título.

**Ejemplo 276:** 1-[4-(4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-il]etanona



Se siguió el Procedimiento General R. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,78 (dddd, *J* = 12,1, 12,1, 12,1, 4,3 Hz, 1H), 1,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,93 (dddd, *J* = 12,1, 12,1, 12,1, 4,2 Hz, 1H), 1,99-2,11 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,72 (ddd, *J* = 12,9, 9,6, 2,0 Hz, 1H), 3,21 (ddd, *J* = 14,7, 12,1, 2,3 Hz, 1H), 3,87-3,98 (m, 1H), 4,39-4,51 (m, 2H), 5,71 (s a, 2H), 6,26 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,53 (s a, 1H, sal), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,1, 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H, sal), 8,31 (s, 1H), 8,34 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  532,08/534,02 (100/93) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,93 min (ZQ3, polar 5 min).

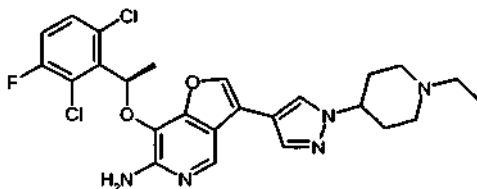
**Ejemplo 277:** 4-(4-{6-Amino-7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il]piperidina-1-carbaldehído



Se siguió el Procedimiento General R. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,74-1,95 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,01-2,16 (m, 2H), 2,80 (ddd, *J* = 12,8, 12,8, 2,9 Hz, 1H), 3,22 (ddd, *J* = 13,4, 13,4, 2,8 Hz, 1H), 3,82 (ddd, *J* = 13,7,

1,7, 1,7 Hz, 1H), 4,27 (ddd,  $J = 13,5, 2,0, 2,0$  Hz, 1H), 4,50 (dddd,  $J = 11,4, 11,4, 3,9, 3,8$  Hz, 1H), 5,60 (s a, 2H), 6,25 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 8,8, 8,3$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 9,1, 5,3$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,34 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  518,05/520,03 (100/99) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,87$  min (ZQ3, polar 5 min).

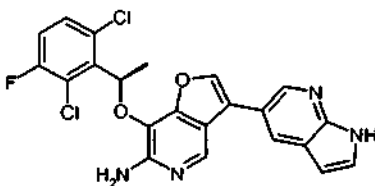
5 **Ejemplo 278:** 7-[(1*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[1-(1-etilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina



10 A una solución de diclorhidrato de 7-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina (10,0 mg, 0,0178 mmol, 1 eq.) y triacetoxiborohidruro sódico (6,5 mg, 0,031 mmol, 1,7 eq.) en DMF (1 ml), enfriada a 0 °C, se añadió acetaldehído (1,99  $\mu$ l, 0,0355 mmol, 2 eq.) y se agitó desde 0 °C a ta. La solución de DMF se filtró a través de una jeringa y se presentó directamente en el departamento analítico para purificación por MDPS. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se retiró todo el disolvente usando SpeedVac para obtener el material del título, en forma de una sal incolora de trifluoroacetato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta = 1,39$  (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,95 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 2,30-2,45 (m, 4H), 3,18 (td,  $J = 12,4, 4,4$  Hz, 2H), 3,26 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 3,76 (d a,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 4,60 (tt,  $J = 10,5, 5,3$  Hz, 1H), 6,71 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 8,6, 8,6$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 9,0, 4,9$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  518,05/520,03 (100/73) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,63$  min (ZQ3, polar 5 min).

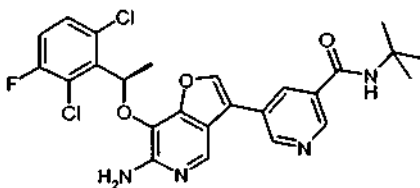
20 *Procedimiento General S para acoplamientos de Suzuki:* a una solución de 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0238 mmol, 1 eq.), ácido o éster borónico (0,476 mmol, 2 eq.), y carbonato potásico (9,9 mg, 0,0714, 3 eq.) en dioxano (0,9 ml) y agua (0,3 ml) se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1 mg, 0,001 mmol, 0,05 eq.). La mezcla se evacuó al vacío y se llenó con nitrógeno 3 veces y se sometió a un reactor de microondas CEM a 100 °C durante 30 min con agitación conectada y refrigeración desconectada. La mezcla en bruto se pasó a través de 500 mg de TioI-SPE para retirar el paladio. La solución transparente se purificó en el MDPS.

25 **Ejemplo 279:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



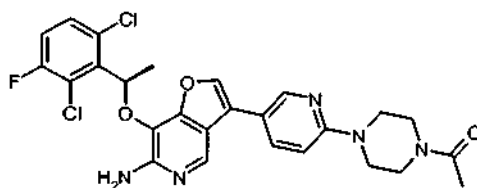
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  457,05/459,05 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 0,85$  min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,35 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,16 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,28-7,36 (m, 2 H), 7,13 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 6,42-6,53 (m, 2 H), 1,81 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H).

**Ejemplo 280:** 5-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-*N*-terc-butilnicotinamida



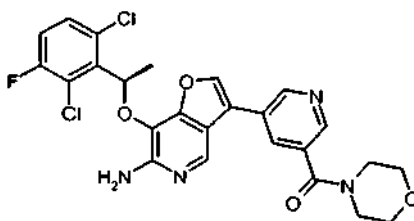
35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  517,09/519,08 (100/73) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 0,92$  min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 281:** 1-[4-(5-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]-piridin-2-il)-piperazin-1-il]etanona



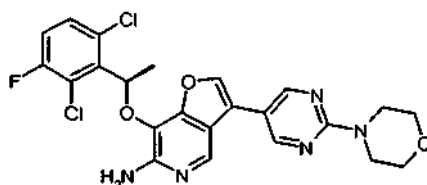
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 544,09/546,06 (100/70) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,78 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 282:** (5-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]piridin-3-il)morfolin-4-ilmetanona



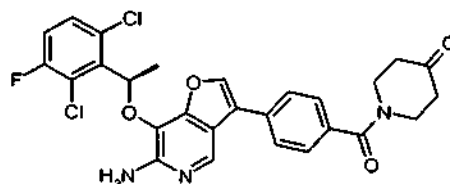
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 531,07/533,04 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,77 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 283:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



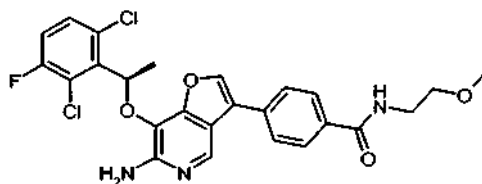
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 504,07/506,03 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,91 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 284:** 1-(4-[6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il]benzoil)piperidin-4-ona



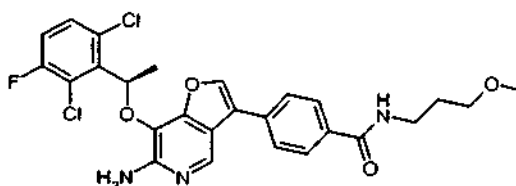
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 542,16/544,15 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,83 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 285:** 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-(2-metoxietil)benzamida



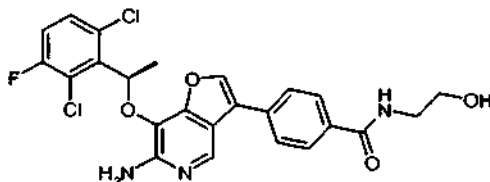
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  518,16/52,16 (100/78) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,83 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 286:** 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-(3-metoxipropil)benzamida



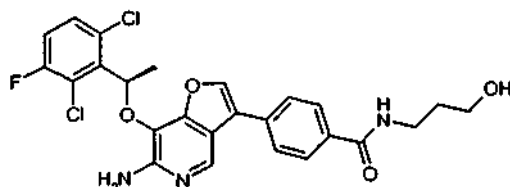
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  532,18/534,17 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,86 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 287:** 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-(2-hidroxietil)benzamida

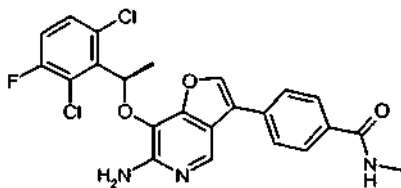


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  504,13/506,13 (100/68) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,76 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 288:** 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-(3-hidroxipropil)benzamida

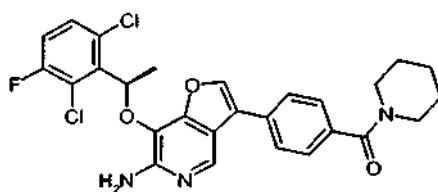


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  518,16/520,26 (100/82) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,77 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 289: 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-metilbenzamida**

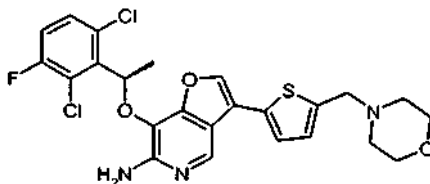
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 474,13/476,13 (100/84) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,80 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **Ejemplo 290: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)piperidin-1-ilmetanona**



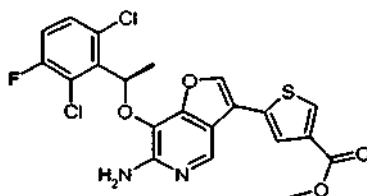
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 528,15/530,15 (100/82) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,97 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

10 **Ejemplo 291: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-morfolin-4-ilmetiltiofen-2-il-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



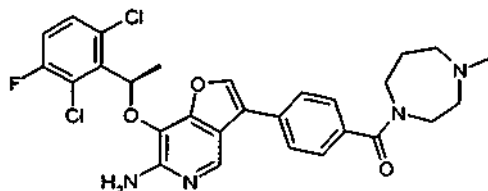
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 522,11/54,11 (100/78) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,66 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

15 **Ejemplo 292: Éster de metilo del ácido 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxílico**



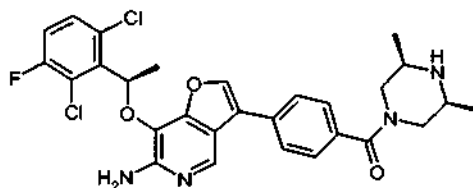
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General S. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 481,15/483,13 (100/78) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,04 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 293:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)metanona



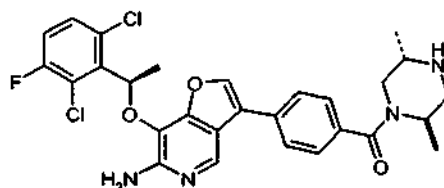
5 *Procedimiento General T:* se preparó ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-benzoico siguiendo del Procedimiento General S. El material en bruto no se purificó sino que se usó directamente para la etapa de acoplamiento de amida: se mezcló ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-benzoico (10 mg, 0,0217 mmol) con *N*-metilhomopiperazina (0,22 mmol, 10 eq.), TBTU (35 mg, 0,11 mmol, 5 eq.) y DMF (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla en bruto se pasó a través de Tiol-SPE para retirar el paladio. La mezcla en bruto se pasó a través de SCX-2 SPE y se liberó el compuesto básico con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol. La solución resultante se purificó usando el MDPS. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 557,18/559,17 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,25 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 4,9, 9,0 Hz, 1 H), 7,21-7,29 (m, 1 H), 6,58 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 3,97 (s a, 1 H), 3,84 (s a, 1 H), 3,66 (s a, 1 H), 3,38 (s a, 1 H), 3,26 (s a, 2 H), 3,09-3,21 (m, 1 H), 2,83-2,89 (m, 2 H), 2,72 (s a, 1H), 2,13 (s a, 2H), 1,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

15 **Ejemplo 294:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-((3*S*\*,5*R*\*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metanona



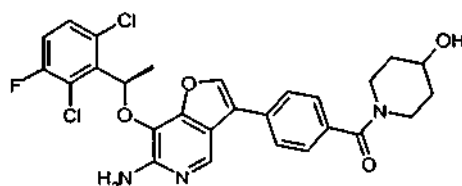
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General T. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 557,18/559,18 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,66 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

20 **Ejemplo 295:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-((*trans*-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General T. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 557,18/559,20 (100/78) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,67 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

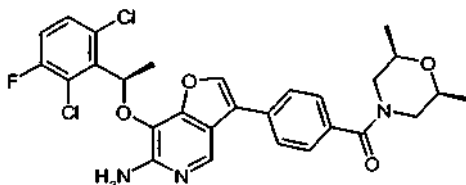
25 **Ejemplo 296:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona





El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General T. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 544,17/546,14 (100/86) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,77 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

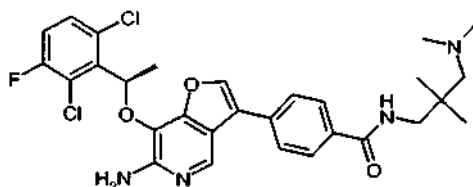
**Ejemplo 297:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-(2,6-*cis*-dimetilmorfolin-4-il)metanona



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General T. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 558,18/560,15 (100/79) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,93 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

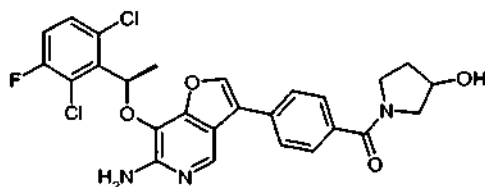
**Ejemplo 298:** 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-*N*-(3-dimetil-amino-2,2-dimetilpropil)benzamida



10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General T. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 573,22/575,23 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,70 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

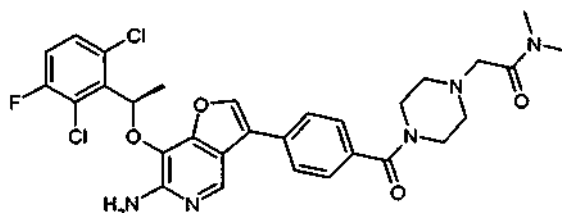
**Ejemplo 299:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il-fenil)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



15

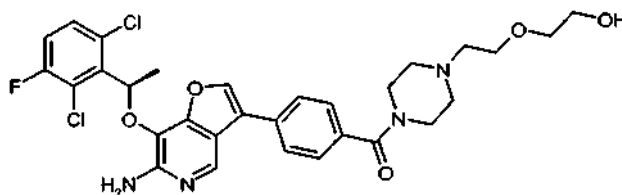
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General T. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 530,14/532,14 (100/78) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,77 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 300:** 2-[4-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}benzoil)piperazin-1-il]-*N,N*-dimetilacetamida

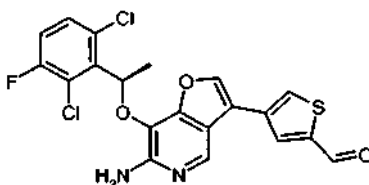


20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General T. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 614,21/616,20 (100/82) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

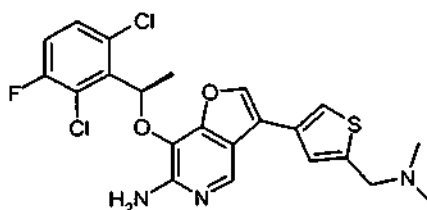
**Ejemplo 301: 4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-(4-[2-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il)metanona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General T. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 617,22/619,24 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,65 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 302: 4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}tiofeno-2-carbaldehído**

10 Se mezclaron 3-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (150,0 mg, 0,357 mmol), ácido 2-formiltiofeno-4-borónico (111 mg, 0,714 mmol), carbonato potásico (148 mg, 1,07 mmol), 1,4-dioxano (4,2 ml, 54 mmol), H<sub>2</sub>O (1,2 ml, 67 mmol) y (1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno dicloruro de paladio (10 mg, 0,02 mmol) y se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla en bruto se trató con DCM y H<sub>2</sub>O. El producto se purificó por TLC preparativa en un sistema DCM/metanol. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 451,01/453,04 (100/73) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,93 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,99 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,42-8,47 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 7,49-7,56 (m, 1 H), 7,42-7,49 (m, 1 H), 6,26 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 1. 85 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

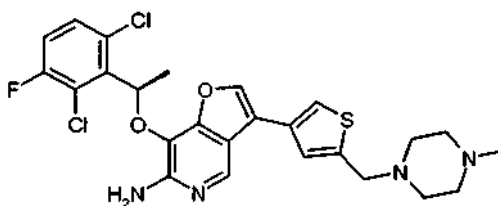
15 **Ejemplo 303: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-dimetil-aminometiltiofen-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina.**



20 *Procedimiento General U:* se mezclaron 4-{6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}tiofeno-2-carbaldehído (10,0 mg, 0,0222 mmol), amina (0,111 mmol; pura o en forma de una solución en THF o MeOH), triacetoxiborohidruro sódico (23,5 mg, 0,111 mmol) y 1,2-dicloroetano (1,0 ml, 13 mmol) y se agitaron a 60 °C durante una noche. La mezcla bruto se pasó a través de SCX-2 SPE y el producto se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol y se purificó usando el MDPS. El compuesto del título se obtuvo usando una solución 2 M de dimetilamida en THF. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 480,08/482,06 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 4,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,25 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,72 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 2,92 (s, 6 H), 1,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H).

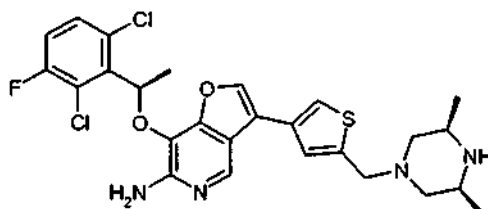
25

**Ejemplo 304:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)tiofen-3-il]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



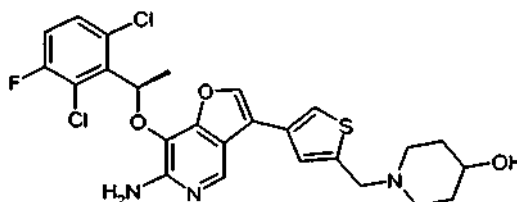
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 535,12/537,11 (100/78) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,67 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 305:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[5-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-ilmetil)tiofen-3-il]-furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



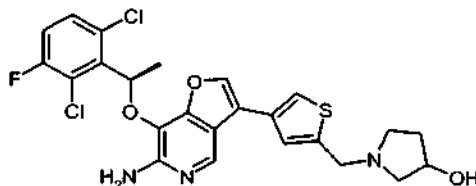
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 549,13/551,13 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,68 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 306:** 1-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-ol



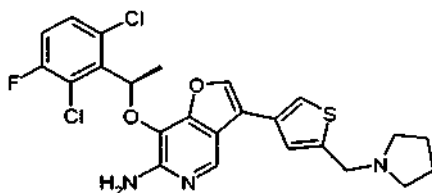
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 536,11/538,10 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,63 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 307:** 1-(4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofen-2-ilmetil)pirrolidin-3-ol



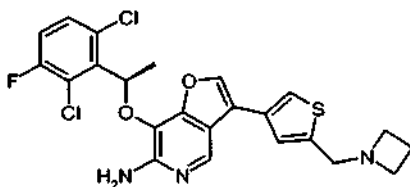
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 522,10/524,09 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQLTITY, analítica).

**Ejemplo 308:** 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(5-pirrolidin-1-ilmetiltiofen-3-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



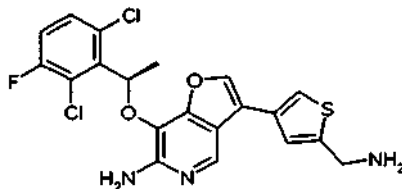
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 506,09/508,09 (100/81) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,67 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 309:** 3-(5-Azetidin-1-ilmetiltiofen-3-il)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



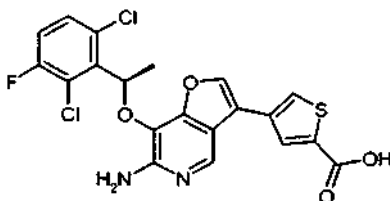
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General U. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 492,02/494,01 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,65 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 310:** 3-(5-Aminometiltiofen-3-il)-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



15 Una mezcla de 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-2-carbaldehído (10,0 mg, 0,0222 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,85 mg, 0,0266 mmol), acetato potásico, (2,61 mg, 0,0266 mmol) y etanol (1,0 ml, 17 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se concentró al vacío y se extrajo con DCM y NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se concentró al vacío. Se añadieron cinc (14,5 mg, 0,222 mmol), HCl 2 M en H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y THF (1,0 ml, 12 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 70 °C durante 3 horas. La solución se concentró al vacío, y se extrajo con DCM y NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se concentró al vacío y se disolvió en DMSO. La muestra se purificó por el MDPS para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 452,08/454,05 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,62 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 4,33 (s, 2 H), 6,55 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

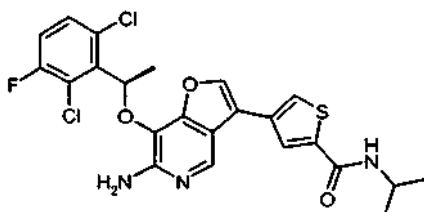
**Ejemplo 311:** Ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-2-carboxílico



25 Se mezclaron 3-bromo-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (180,0 mg, 0,4285 mmol), ácido 2-carboxitiofeno-4-borónico (147 mg, 0,857 mmol), carbonato potásico (178 mg, 1,28 mmol), 1,4-dioxano (4,2

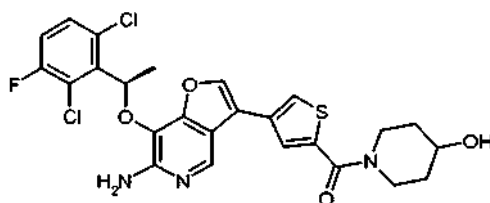
ml, 54 mmol), H<sub>2</sub>O (1,2 ml, 67 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (20 mg, 0,02 mmol) y se calentaron en un reactor de microondas a 90 °C durante 20 minutos. La mezcla en bruto se pasó a través de TioI-SPE para retirar el paladio. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 467,02/469,02 (100/70) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,85 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 5,63 (s, 2 H), 6,26 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,76 (s a, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

**Ejemplo 312: Isopropilamida del ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-2-carboxílico**



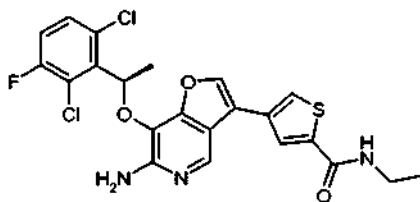
10 *Procedimiento General Z*: se mezclaron ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-2-carboxílico (10,0 mg, 0,0214 mmol), amina (0,214 mmol), DIPEA (18,6 μl, 0,107 mmol), TBTU (68,7 mg, 0,214 mmol) y DMF (0,7 ml, 9 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material en bruto se purificó por el MDPS. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 508,04/510,04 (100/83) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,93 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 1,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 4,06 (m, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 6,26 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H).

**Ejemplo 313: (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-tiofeno-2-il)-(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona**



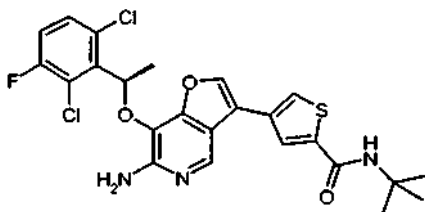
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Z. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 550,07/552,07 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,78 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 314: Etilamida del ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}-tiofeno-2-carboxílico**



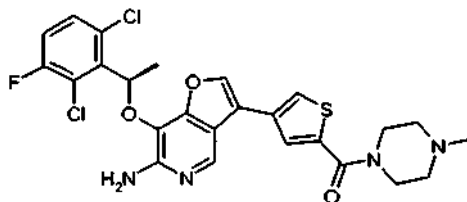
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Z. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 494,04/496,04 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,88 min (ITPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 315:** *terc*-Butilamida del ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-2-carboxílico



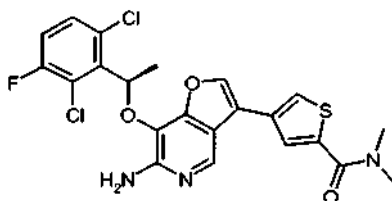
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Z. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 522,07/524,07 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,02 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 316:** (4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofen-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona



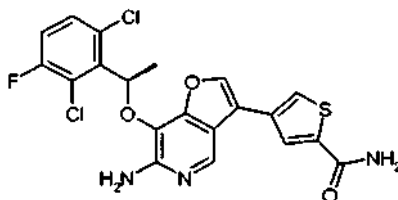
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Z. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 549,09/551,06 (100/78) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 317:** Dimetilamida del ácido 4-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-2-carboxílico

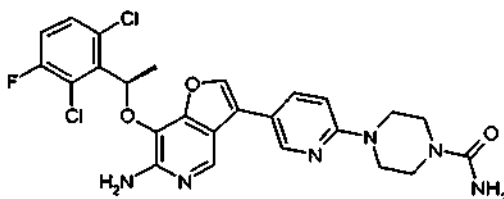


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Z. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 494,06/496,04 (100/73) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,86 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 318:** 4-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-2-carboxamida



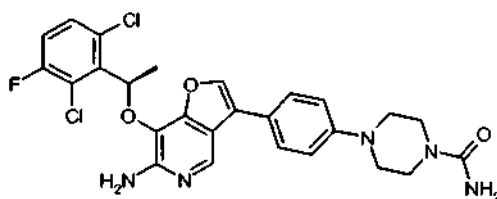
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General Z. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 466,04/468,02 (100/70) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,79 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 319: 4-(5-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}piridin-2-il)piperazina-1-carboxamida**

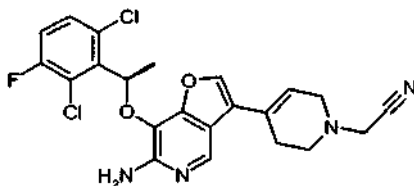
5 A una solución de 3-bromo-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (15,0 mg, 0,0357 mmol, 1 eq.), 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina (20,6 mg, 0,0714 mmol, 2 eq.), carbonato potásico (14,8 mg, 0,107, 3 eq.) en dioxano (0,9 ml) y agua (0,3 ml) se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (1 mg, 0,002 mmol, 0,05 eq.). La mezcla se evacuó al vacío y se rellenó con nitrógeno 3 veces y se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla en bruto se secó al vacío, y se añadieron trimetilsilil isocianato (14,5 uL, 0,107 mmol), DIPEA (62,2 uL, 0,357 mmol) y DMF (0,2 ml, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución en bruto se pasó a través de TioI-SPE para retirar el paladio. La solución se pasó además a través de SCX-2 SPE y el producto se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol. La solución se concentró, se disolvió en DMSO, y se purificó en el MDPS. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 545,17/547,17 (100/76) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,71 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 3,49-3,57 (m, 8 H), 5,63 (s, 2 H), 6,07 (s, 2 H), 6,27 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H).

10

15

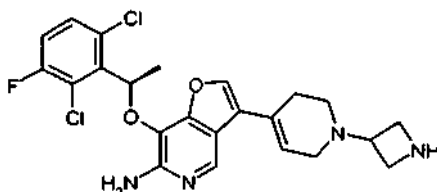
**Ejemplo 320: 4-(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)piperazina-1-carboxamida**

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo previo usando 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (2 eq.). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 544,17/546,16 (100/71) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,80 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

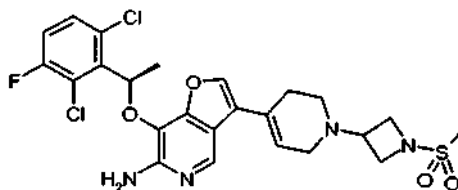
**Ejemplo 321: (4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)acetonitrilo**

25 Se mezclaron 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), DIPEA (16,5 μl, 0,0947 mmol) y DMF (1,00 ml, 12,9 mmol). Finalmente se añadió bromoacetonitrilo (1,7 μl, 0,026 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla bruto se pasó a través de SCX-2 SPE, y el producto se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol y se purificó en el MDPS. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 461,03/463,05 (100/81) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,83 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,46 (s a, 2 H), 2,65-2,74 (m, 2 H), 3,19-3,22 (m, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 6,21 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,31 (s a, 1 H), 7,45 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 9,0, 5,2 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

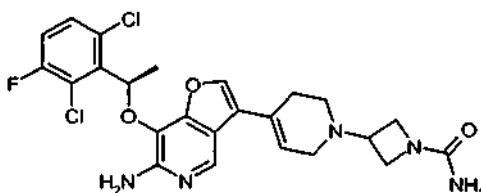
30

**Ejemplo 322: 3-(1-Azetidin-3-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

Se mezclaron 7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0237 mmol), 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,11 mg, 0,0474 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (25,1 mg, 0,118 mmol) y 1,2-dicloroetano (1,0 ml, 13 mmol) y se agitaron a 70 °C durante una noche. Después de la extracción con DCM y agua, la fase orgánica se secó y se disolvió en DCM (1,0 ml, 16 mmol). Se añadió TFA (1,0 ml, 13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla en bruto se pasó a través de SCX-2 SPE y el producto se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol para purificación en el MDPS. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 477,10/479,15 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,57 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,54 (s a, 2 H), 2,64-2,68 (m, 2 H), 3,11-3,18 (m, 2 H), 3,53 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 3,94-4,08 (m, 4 H), 6,27 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H).

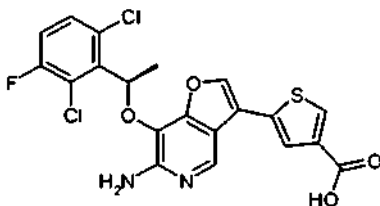
**Ejemplo 323: 7-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[1-(1-metano-sulfonilazetidín-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

Se mezclaron 3-(1-azetidín-3-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0209 mmol), DCM (0,13 ml) y DIPEA (7,3 μl, 0,042 mmol) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió cuidadosamente cloruro de metanosulfonilo (1,8 μl, 0,023 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla en bruto se pasó a través de SCX-2 SPE y el producto se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol para purificación por MDP. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 555,05/557,04 (100/81) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,63 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,56 (s a, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 3,34-3,42 (m, 1 H), 3,89 (dd, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 2 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 6,27 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H).

**Ejemplo 324: 3-(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)azetidina-1-carboxamida**

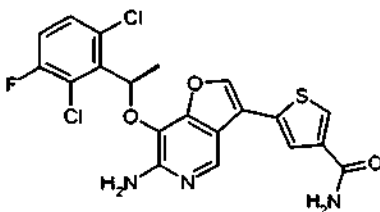
Se mezclaron 3-(1-azetidín-3-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (10,0 mg, 0,0209 mmol), trimetilsilil isocianato (4,25 μl, 0,0314 mmol), DMF (1,0 ml, 13 mmol) y DIPEA (7,30 μl, 0,0419 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla en bruto se pasó a través de SCX-2 SPE y el producto se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol para purificación por MDP. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 555,05/557,04 (100/76) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,55 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,56 (s a, 2 H), 2,67-2,73 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 3,34-3,42 (m, 1 H), 3,89 (dd, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 2 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 6,27 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H).



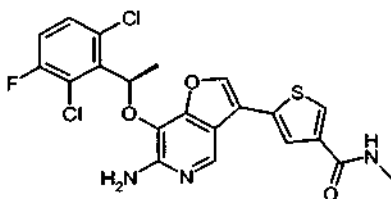
**Ejemplo 325: Ácido 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxílico**

5 Se mezclaron éster de metilo del ácido 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxílico (100,0 mg, 0,2078 mmol) y HCl 12 M en H<sub>2</sub>O (10,0 ml) y se calentaron a 100 °C durante 3 días. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó usando el MDPS. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 467,11/469,09 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,90 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 6,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H).

10 Los siguientes siete compuestos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General Z, usando ácido 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxílico como material de partida en lugar del ácido tiofeno-2-carboxílico.

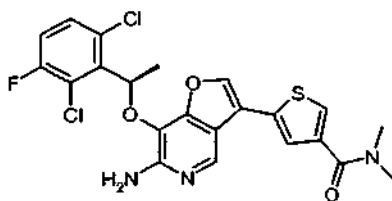
**Ejemplo 326: 5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxamida**

15 MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 466,11/468,09 (100/64) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,82 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 6,54 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,18-7,27 (m, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,09 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H).

**Ejemplo 327: Metilamida del ácido 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxílico**

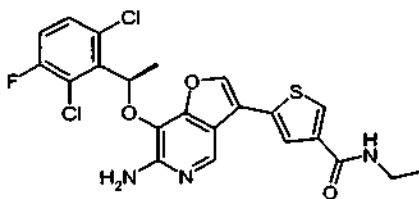
20

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 480,11/482,13 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,86 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 328: Dimetilamida del ácido 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxílico**

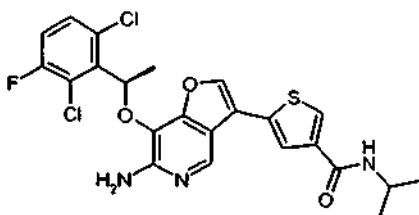
25 MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 494,12/496,11 (100/70) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,90 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 329: Etilamida del ácido 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxílico**



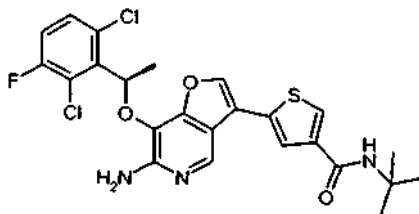
MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 494,12/496,12 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,91 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **Ejemplo 330: Isopropilamida del ácido 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxílico**



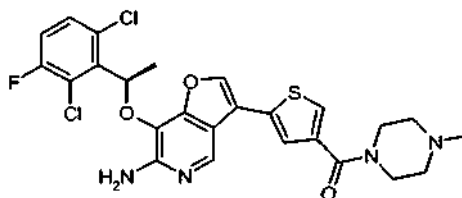
MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 508,13/510,10 (100/78) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,96 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

10 **Ejemplo 331: *tert*-Butilamida del ácido 5-{6-amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofeno-3-carboxílico**



MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 522,42/524,18 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,04 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

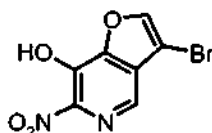
**Ejemplo 332: (5-{6-Amino-7-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-il}tiofen-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona**



15

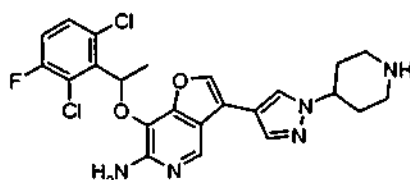
MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 549,04/551,16 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,66 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Compuesto intermedio 10: 3-Bromo-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-7-ol**



Una solución de 3-bromo-7-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridina (Compuesto intermedio **9a**) (1,90 g, 0,00422 mol) en bromuro de hidrógeno ac. al 48 % (100 ml, 2,0 mol) se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. La solución de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). La solución de DCM se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con DCM / hexanos para obtener el compuesto del título. MS (ES+): *m/z* 258,85/260,89 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,81 min (ZQ3, polar 5 min). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,28 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H).

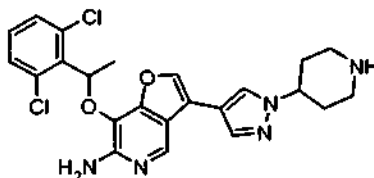
**Ejemplo 333: 7-[1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



Se hizo reaccionar 3-bromo-7-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridina (Compuesto intermedio **9a**) con hierro/HCl como se ha descrito en el Ejemplo **2** para obtener 3-bromo-7-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (= Ejemplo **2** racémico).

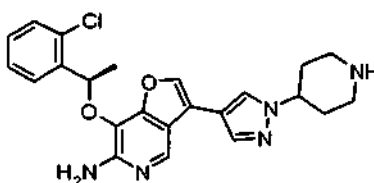
A una mezcla agitada de éster de *terc*-butilo del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (26,94 mg, 0,071 mmol), 3-bromo-7-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (20,0 mg, 0,047 mmol), carbonato potásico (19,7 mg, 0,14 mmol) en DME (2,0 ml) y H<sub>2</sub>O (0,40 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,8 mg, 0,0024 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo a 100 °C durante 30 min. LC-MS indicó que se había completado la reacción. A continuación, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (2 % de MeOH en DCM). MS (ES+): *m/z* 590,07, 592,08 (MH<sup>+</sup>). HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,48 min (ZQ3, polar 5 min). El producto purificado anteriormente se disolvió a continuación en 2 ml de dioxano, a esta solución se añadió solución 4 N de HCl en dioxano (1 ml) a t.a., y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1,5 h. LC-MS indicó que se había completado la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de la sal de HCl. El espectro de RMN <sup>1</sup>H coincide con el del Ejemplo **5**.

**Ejemplo 334: 7-[1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



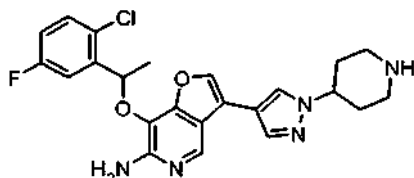
Se hizo reaccionar 3-bromo-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-7-ol (Compuesto intermedio **10**) con 1-(2,6-diclorofenil)etanol racémico siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Compuesto intermedio **8**. La 3-bromo-7-[1-(2,6-diclorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-c]piridina resultante se hizo reaccionar con hierro/HCl como se ha descrito en el Ejemplo **2** para obtener 3-bromo-7-[1-(2,6-diclorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina. El acoplamiento de Suzuki con éster de *terc*-butilo del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico y la retirada de Boc con HCl como se ha descrito para el Ejemplo **333** proporcionó el compuesto del título en forma de la sal de HCl. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,91-2,03 (m, 2H), 2,11 (dd, *J* = 12,0, 2,2 Hz, 2H), 2,75 (td, *J* = 12,8, 2,5 Hz, 2H), 3,13-3,23 (m, 2H), 4,26-4,39 (m, 1H), 6,59 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,13 (s, 1H). MS (ES+): *m/z* 472,00/474,00 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,38 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 335: 7-[(*R*)-1-(2-Clorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



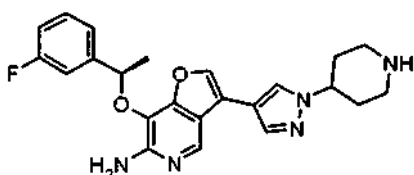
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 334 usando el alcohol apropiado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,88-2,13 (m, 4H), 2,73 (td, J = 12,7, 2,4 Hz, 2H), 3,12-3,22 (m, 2H), 4,24-4,37 (m, 1H), 6,39 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 7,16-7,33 (m, 3H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 438,06/440,07 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,22 min (ZQ3, polar 5 min).

5 **Ejemplo 336: 7-[1-(2-Cloro-5-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazo-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



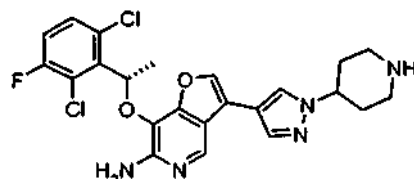
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 334 usando el alcohol apropiado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,87-2,15 (m, 4H), 2,74 (td, J = 12,6, 2,3 Hz, 2H), 3,12-3,21 (m, 2H), 4,26-4,37 (m, 1H), 6,33 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,11 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 456,07/458,08 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,11 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 337: 7-[(R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



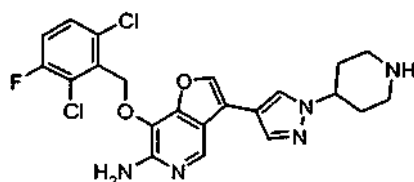
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 334 usando el alcohol apropiado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,86-2,14 (m, 4H), 2,73 (td, J = 12,6, 2,3 Hz, 2H), 3,11-3,21 (m, 2H), 4,24-4,38 (m, 1H), 5,89 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 422,11 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,18 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 338: 7-[(S)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

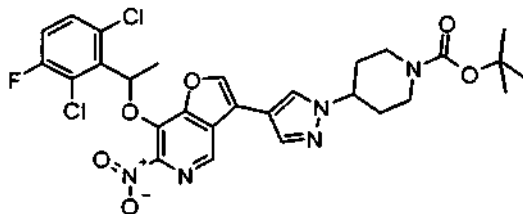


20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 334 usando el alcohol apropiado. RMN <sup>1</sup>H y LC/MS coinciden con los del Ejemplo 5.

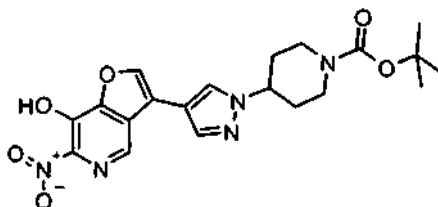
**Ejemplo 339: 7-(2,6-Dicloro-3-fluorobenciloxi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 334 usando el alcohol apropiado. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 2,28 (s a, 4H), 3,13-3,19 (m, 2H), 3,47-3,50 (m, 2H), 4,57 (s a, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,29 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 476,01/478,03 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,30 min (polar 5 min, ZQ3).

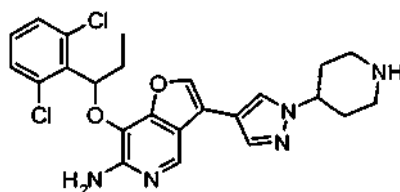
**Compuesto intermedio 11: Éster de *tert*-butilo del ácido 4-(4-{7-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,49 (s, 9H), 1,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,01 (dd, *J* = 12,3, 4,2 Hz, 2H), 2,20 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,95 (s a, 2H), 4,39 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,71 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,49 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 620,00/621,97 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 4,25 min (polar 5 min, ZQ3).

**10 Compuesto intermedio 12: Éster de *tert*-butilo del ácido 4-[4-(7-hidroxi-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico**

15 Una solución de éster de *tert*-butilo del ácido 4-(4-{7-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (Compuesto intermedio **11**) (0,390 g, 0,628 mmol) en HBr al 48 % se agitó a 60 °C durante una noche. La solución se concentró a presión reducida. El sólido resultante (6-nitro-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-7-ol en bruto) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

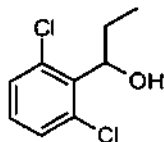
20 Una mezcla del 6-nitro-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-7-ol en bruto (0,200 g, 0,607 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,179 g, 0,820 mol) y DIPEA (0,212 g, 1,64 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 0 °C y a continuación se calentó hasta ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y a continuación se lavó con agua (3 x 15 ml) y salmuera (20 ml). La solución de DCM resultante se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida y a continuación se purificó sobre gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,48 (s, 9H), 1,99 (dd, *J* = 12,4, 4,3 Hz, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,92-3,07 (m, 2H), 4,24 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 430,04 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,39 min (polar 5 min, ZQ3).

**Ejemplo 340: 7-[1-(2,6-Diclorofenil)propoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

25 *Procedimiento General AA*: a una mezcla de éster de *tert*-butilo del ácido 4-[4-(7-hidroxi-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (20,0 mg, 0,047 mmol), 1-(2,6-diclorofenil)propan-1-ol (28,6 mg, 0,14 mmol), trifetilfosfina (24,4 mg, 0,093 mmol) y THF (2 ml) a ta se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (37,7 mg, 0,186 mmol), y la solución se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 50 °C durante 4 h. Los disolventes se retiraron al vacío, y el material se disolvió de nuevo en EtOH (3 ml). Se añadieron hierro en polvo (30 mg, 0,5 mmol) y 5 gotas de HCl conc., y la solución se calentó a reflujo durante 30 min. La solución se pasó directamente a través de un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El producto en bruto se concentró al vacío, se volvió a disolver en MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido

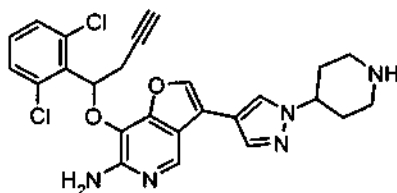
de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,93-2,05 (m, 2 H), 2,09-2,17 (m, 2 H), 2,33 (dt, J = 13,7, 7,5 Hz, 1 H), 2,48 (dd, J = 14,3, 6,9 Hz, 1 H), 2,78 (td, J = 12,7, 2,7 Hz, 2 H), 3,16-3,24 (m, 2 H), 4,35 (tt, J = 11,7, 4,1 Hz, 1 H), 6,43 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 498,06/500,05 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,65 min (ZQ3, polar 5 min).

#### 1-(2,6-Diclorofenil)propan-1-ol



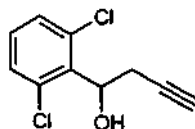
A una solución de 2,6-diclorobenzaldehído (880 mg, 5,03 mmol) en THF (10 ml) se añadió EtMgCl/THF (2,0 M, 3 ml, 6,0 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (5 ml) a 0 °C, a continuación se diluyó con Et<sub>2</sub>O (50 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex : EtOAc = 80:20) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,95-2,11 (m, 2H), 2,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H, -OH), 5,34 (m, 1 H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

#### 15 Ejemplo 341: 7-[1-(2,6-Diclorofenil)but-3-iniloxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina

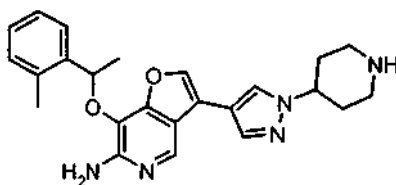


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,25-2,38 (m, 5 H), 3,16-3,25 (m, 2 H), 3,32-3,41 (m, 2 H), 3,53-3,62 (m, 2 H), 4,59 (m, J = 9,9, 9,9, 5,1, 4,9 Hz, 1 H), 6,51 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 495,97/497,99 (100/72) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,45 min (ZQ3, polar 5 min).

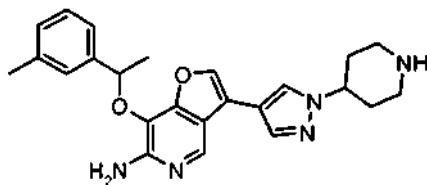
#### 1-(2,6-Diclorofenil)but-3-in-1-ol



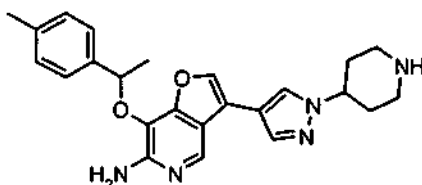
*Procedimiento General BB*: a una mezcla de cinc (0,60 g, 9,2 mmol) en THF (1 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (0,03 ml, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 15 min y a continuación se enfrió a ta. Se añadieron a la mezcla de reacción TMSCl (0,03 ml, 0,2 mmol) y THF (5 ml). A continuación se añadió gota a gota una solución de bromuro de propargilo (0,750 ml, 8,42 mmol) y THF (3 ml) a la mezcla de reacción durante un período de 30 min a -10 °C. Después de 1 h, se añadió 2,6-diclorobenzaldehído (1,46 g, 8,33 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó calentar a ta y se agitó durante 36 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (15 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando Hexano/EtOAc (80:20) como eluyente para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 2,03-2,06 (m, 1 H), 2,82-2,90 (m, 1 H), 3,00-3,07 (m, 1 H), 3,09 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 5,67 (td, J = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 7,14-7,21 (m, 1 H), 7,32 (d, 2 H).

**Ejemplo 342: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-(1-o-toliletoxi)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

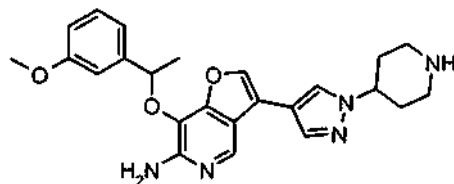
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,66 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,91-2,03 (m, *J* = 12,4, 12,3, 12,3, 4,0 Hz, 2 H), 2,08-2,16 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,77 (td, *J* = 12,6, 2,5 Hz, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 4,28-4,41 (m, 1 H), 6,26 (c, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,06-7,18 (m, 3 H), 7,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,07 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 418,11 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,36 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 343: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-(1-m-toliletoxi)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,68-1,74 (m, 3 H), 1,94-2,08 (m, 2 H), 2,15 (dd, *J* = 12,5, 2,1 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,81 (td, *J* = 12,6, 2,5 Hz, 2 H), 3,24 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 4,37 (tt, *J* = 11,6, 3,9 Hz, 1 H), 5,87 (c, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,09 (s, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 418,11 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,31 min (ZQ3, polar 5 min).

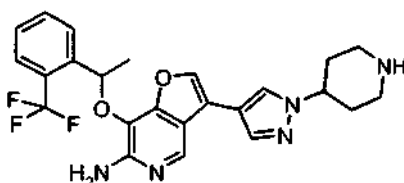
**Ejemplo 344: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-(1-p-toliletoxi)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 418,12 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,41 min (ZQ3, polar 5 min).

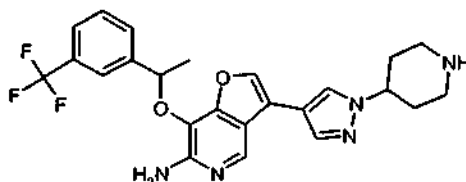
**Ejemplo 345: 7-[1-(3-Metoxifenil)-etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,92-2,04 (m, 2 H), 2,08-2,16 (m, 2 H), 2,77 (td, *J* = 12,7, 2,7 Hz, 2 H), 3,20 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,29-4,39 (m, 1 H), 5,88 (c, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 434,07 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,25 min (ZQ3, polar 5 min).

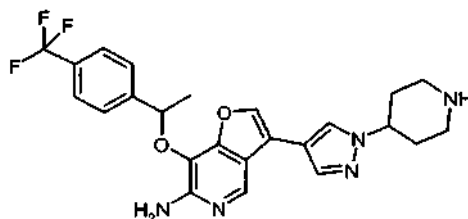
25

**Ejemplo 346: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(2-trifluorometil-fenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

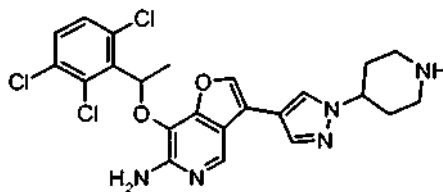
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,93-2,05 (m, 2 H), 2,09-2,17 (m, 2 H), 2,79 (td, *J* = 12,7, 2,4 Hz, 2 H), 3,22 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 4,30-4,41 (m, 1 H), 6,26 (c, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 472,07 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,45 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 347: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(3-trifluorometil-fenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,73 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,92-2,06 (m, 2 H), 2,13 (dd, *J* = 12,3, 2,1 Hz, 2 H), 2,78 (td, *J* = 12,6, 2,5 Hz, 2 H), 3,17-3,25 (m, 2 H), 4,28-4,40 (m, 1 H), 5,97 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,45-7,50 (m, 1 H), 7,51-7,57 (m, 1 H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,79-7,83 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 472,09 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,44 min (ZQ3, polar 5 min).

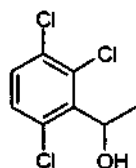
**15 Ejemplo 348: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(4-trifluorometil-fenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,91-2,05 (m, 2 H), 2,07-2,17 (m, 2 H), 2,78 (td, *J* = 12,6, 2,5 Hz, 2 H), 3,21 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 4,35 (tt, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 1 H), 5,97 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,67 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,06-8,09 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 472,10 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,42 min (ZQ3, polar 5 min).

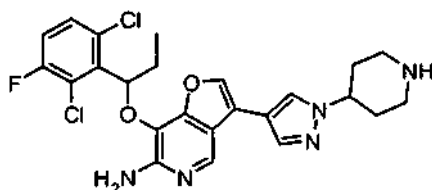
**Ejemplo 349: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(2,3,6-triclorofenil)-etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,25-2,40 (m, 4 H), 3,16-3,27 (m, 2 H), 3,54-3,62 (m, 2 H), 4,60 (dt, *J* = 10,0, 5,0 Hz, 1 H), 6,59 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,34-7,42 (m, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 507,88 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,53 min (ZQ3, polar 5 min).

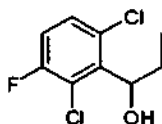


**1-(2,3,6-Triclorofenil)etanol**

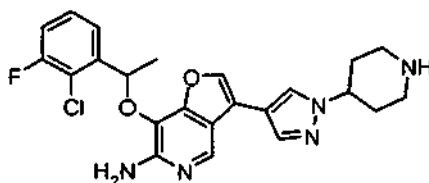
5 *Procedimiento General CC:* a una solución de 2,3,6-triclorobenzaldehído (1,00 g, 4,77 mmol) en THF (10 ml) se añadió MeMgBr/butil éter (1 M, 5,72 ml, 5,72 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (15 ml) a 0 °C, a continuación se diluyó con Et<sub>2</sub>O (15 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando Hexano/EtOAc (80:20) como eluyente para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,69 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,97 (s a, 1 H), 5,67 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,35-7,38 (m, 1 H).

**Ejemplo 350: 7-[1-(2,6-Diclorofenil)propoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,26-2,38 (m, 5 H), 2,43-2,57 (m, 1 H), 3,17-3,27 (m, 2 H), 3,53-3,63 (m, 2 H), 4,60 (dt, J = 9,9, 4,9 Hz, 1 H), 6,38 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 503,93/505,92 (100/73) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,64 min (ZQ3, polar 5 min).

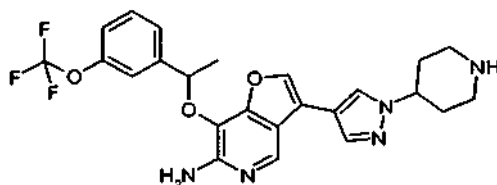
**1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)propan-1-ol**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,0 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,92-2,16 (m, 2 H), 2,79 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 5,30-5,37 (m, 1 H), 7,02-7,07 (m, 1 H), 7,27-7,30 (m, 1 H).

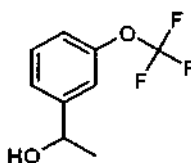
**Ejemplo 351: 7-[1-(2-Cloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,71 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 2,28-2,38 (m, 4 H), 3,18-3,26 (m, 2 H), 3,58 (ddd, J = 12,9, 3,3, 3,2 Hz, 2 H), 4,59 (tt, J = 9,9, 5,0 Hz, 1 H), 6,41 (c, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,10-7,16 (m, 1 H), 7,32 (td, J = 8,1, 5,3 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,75-7,78 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,07-8,11 (m, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 455,99/457,97 (100/41) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,46 min (ZQ3, polar-5 min).

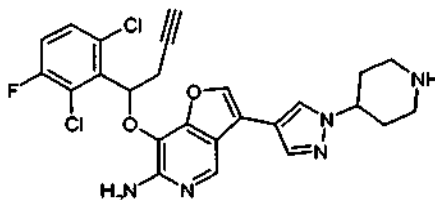
30

**Ejemplo 352: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(3-trifluorometoxi-fenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

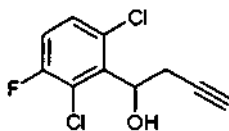
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,23-2,41 (m, 4 H), 3,15-3,27 (m, 2 H), 3,51-3,63 (m, 2 H), 4,58 (dc, *J* = 10,0, 4,9 Hz, 1 H), 5,93 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,13 (dt, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,42-7,46 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,08 (s, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 488,03 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,49 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(3-Trifluorometoxifenil)etanol**

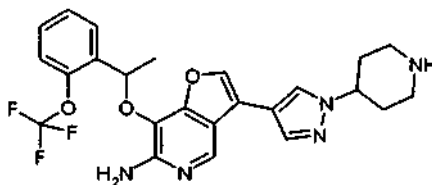
10 A una solución de 1-(3-trifluorometoxifenil)etanol (1,00 g, 4,90 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (5,9 ml, 5,9 mmol), y la solución se dejó calentar a ta. Se añadieron unas pocas gotas de agua para inactivar. La mezcla se concentró al vacío, se transfirió a un embudo de decantación, y se extrajo usando DCM y sal de Rochelle sat. ac. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

**Ejemplo 353: 7-[1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)but-3-inoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

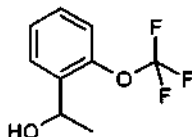
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,27-2,39 (m, 5 H), 3,17-3,28 (m, 2 H), 3,34-3,40 (m, 2 H), 3,53-3,63 (m, 2 H), 4,60 (dt, *J* = 10,1, 5,1 Hz, 1 H), 6,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,22-7,30 (m, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 513,96/515,98 (100/71) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,52 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)but-3-in-1-ol**

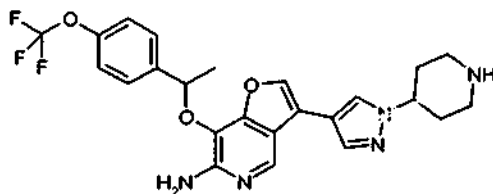
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General BB*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 2,04 (t, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 2,84-2,92 (m, 1 H), 2,99-3,08 (m, 2 H), 5,66 (td, *J* = 8,5, 6,8 Hz, 1 H), 7,06-7,11 (m, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H).

**Ejemplo 354: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(2-trifluorometoxi-fenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

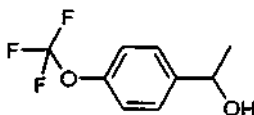
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,70 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,24-2,41 (m, 4 H), 3,17-3,26 (m, 2 H), 3,52-3,62 (m, 2 H), 4,54-4,65 (m, 1 H), 6,31 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 7,31-7,39 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,81-7,85 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 2,8 Hz, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 488,08 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,47 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2-Trifluorometoxifenil)etanol**

10 A una solución de 1-(2-trifluorometoxifenil)etanol (1,00 g, 4,90 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (5,9 ml, 5,9 mmol), y la solución se dejó calentar a ta. Se añadieron unas pocas gotas de agua para inactivar. La mezcla se concentró al vacío, se transfirió a un embudo de decantación, y se extrajo usando DCM y sal de Rochelle sat. ac. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

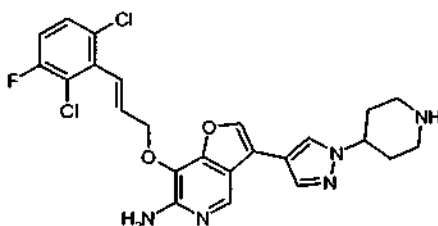
**Ejemplo 355: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,65-1,74 (m, 3 H), 2,25-2,39 (m, 4 H), 3,15-3,27 (m, 2 H), 3,52-3,62 (m, 2 H), 4,52-4,64 (m, J = 9,9, 5,2, 5,0, 5,0 Hz, 1 H), 5,92 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,56-7,59 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,09 (s, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 488,06 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,44 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(4-Trifluorometoxifenil)etanol**

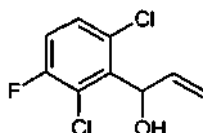
25 A una solución de 1-(4-trifluorometoxifenil)etanol (1,00 g, 4,90 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (5,9 ml, 5,9 mmol), y la solución se dejó calentar a ta. Se añadieron unas pocas gotas de agua para inactivar. La mezcla se concentró al vacío, se transfirió a un embudo de decantación, y se extrajo usando DCM y sal de Rochelle sat. ac. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

**Ejemplo 356:** 7-[(E)-3-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)aliloxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina



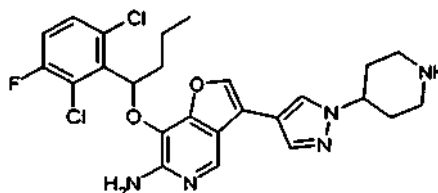
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*, usando 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)prop-2-en-1-ol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,29-2,41 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 2 H), 3,55-3,62 (m, 2 H), 4,57-4,65 (m, J = 10,0, 5,3, 5,1 Hz, 1 H), 5,17 (dd, J = 5,9, 1,4 Hz, 2 H), 6,35-6,50 (m, 1 H), 6,65 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 501,94/503,92 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,63 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)prop-2-en-1-ol (6233-34)**



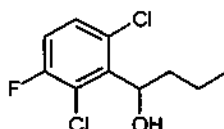
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 3,07 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,26-5,37 (m, 2 H), 5,96-6,04 (m, 1 H), 6,23 (ddd, J = 17,3, 10,5, 5,1 Hz, 1 H), 7,06-7,11 (m, 1 H), 7,27-7,34 (m, 1 H).

15 **Ejemplo 357:** 7-[1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)butoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina

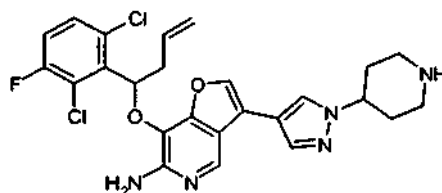


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,36-1,49 (m, 1 H), 1,56-1,69 (m, 1 H), 2,15-2,38 (m, 5 H), 2,42-2,53 (m, 1 H), 3,17-3,26 (m, 2 H), 3,57 (ddd, J = 13,1, 3,3, 3,0 Hz, 2 H), 4,59 (dt, J = 10,0, 5,0 Hz, 1 H), 6,45 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,17-7,23 (m, 1 H), 7,38 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,11-8,13 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 518,02/520,03 (100/71) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,64 min (ZQ2, polar 5 min).

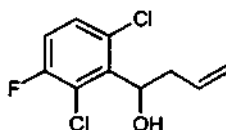
**1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)butan-1-ol**



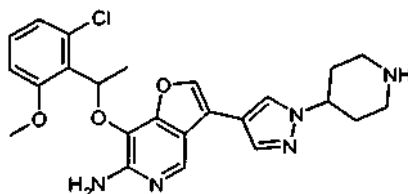
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,28-1,41 (m, 1 H), 1,55-1,66 (m, 1 H), 1,84 - 1,91 (m, 1 H), 2,09 (dddd, J = 18,6, 8,7, 5,1, 4,8 Hz, 1 H), 2,75 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 5,42 (ddd, J = 10,0, 8,7, 6,1 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 9,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,27 (t, 1 H).

**Ejemplo 358: 7-[1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)but-3-eniloxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

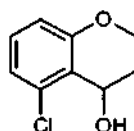
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 2,25-2,41 (m, 4 H), 3,10 (ddd,  $J$  = 14,2, 7,6, 7,3 Hz, 1 H), 3,17-3,27 (m, 3 H), 3,58 (d,  $J$  = 12,9 Hz, 2 H), 4,60 (m,  $J$  = 9,8, 9,8, 5,1, 4,9 Hz, 1 H), 5,08 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1 H), 5,18 (d,  $J$  = 17,2 Hz, 1 H), 5,81-5,95 (m, 1 H), 6,44 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,22 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd,  $J$  = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  515,93/517,94 (100/74) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,57 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)but-3-en-1-ol**

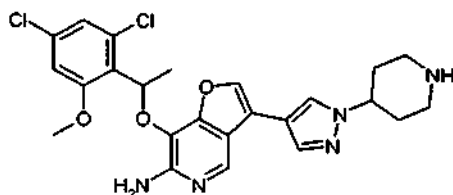
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 2,66-2,74 (m, 1 H), 2,82 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1 H), 2,84-2,92 (m, 1 H), 5,10-5,19 (m, 2 H), 5,49 (td,  $J$  = 9,0, 6,4 Hz, 1 H), 5,84 (m,  $J$  = 17,2, 10,1, 7,1, 7,1 Hz, 1 H), 7,05 (dd,  $J$  = 9,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,27-7,31 (m, 1 H).

**Ejemplo 359: 7-[1-(2-Cloro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

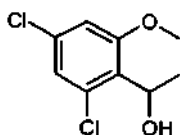
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,81 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3 H), 2,01-2,11 (m, 2 H), 2,14-2,21 (m, 2 H), 2,86 (td,  $J$  = 12,5, 2,5 Hz, 2 H), 3,21-3,28 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,34-4,44 (m, 1 H), 6,52 (c,  $J$  = 6,6 Hz, 1 H), 6,89 (dd,  $J$  = 8,1, 1,0 Hz, 1 H), 6,95 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1 H), 7,18 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  468,04/470,02 (100/39) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 2,37 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2-Cloro-6-metoxifenil)etanol**

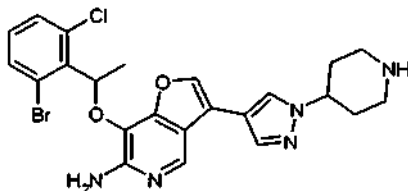
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1,55 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 3,82 (d,  $J$  = 11,6 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,37 (m,  $J$  = 11,6, 6,8, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 6,84 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1 H), 6,99 (dd,  $J$  = 8,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,12-7,17 (m, 1 H).

**Ejemplo 360: 7-[1-(2,4-Dicloro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,23-2,39 (m, 4 H), 3,17-3,27 (m, 2 H), 3,52-3,62 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,60 (ddd, *J* = 10,0, 5,2, 5,1 Hz, 1 H), 6,45 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,79-7,84 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,10 (s, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 502,02/504,04 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,59 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2,4-Dicloro-6-metoxifenil)etanol**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,52 (d, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 5,32 (dc, *J* = 11,7, 6,7 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H).

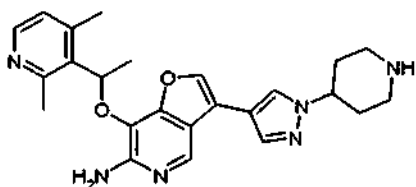
**Ejemplo 361: 7-[1-(2-Bromo-6-clorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,94-2,05 (m, 2 H), 2,08-2,16 (m, 2 H), 2,78 (td, *J* = 12,6, 2,5 Hz, 2 H), 3,21 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 4,28-4,39 (m, 1 H), 6,56 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 517,91/519,92 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,49 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2-Bromo-6-clorofenil)etanol**

20 A una solución de LDA (6 ml, 12 mmol) en THF (10 ml) se añadió 3-clorobromobenceno (1,91 g, 9,98 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, y a continuación se añadió una solución de acetaldehído (0,66 g, 15 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se calentó lentamente a ta. La mezcla se inactivó con agua (10 ml), y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex : EtOAc = 95:5 → 90:10) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,98 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H, -OH), 5,58 (m, 1 H), 7,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1 H).

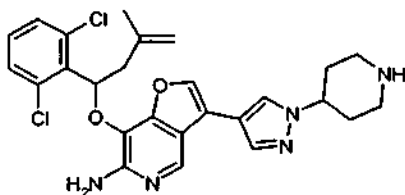
25

**Ejemplo 362: 7-[1-(2,4-Dimetilpiridin-3-il)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,24-2,40 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 3,16-3,26 (m, 2 H), 3,50-3,63 (m, 2 H), 4,59 (ddd, *J* = 10,0, 5,2, 5,1 Hz, 1 H), 6,11 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,11-8,16 (m, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 433,17 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,74 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2,4-Dimetilpiridin-3-il)etanol**

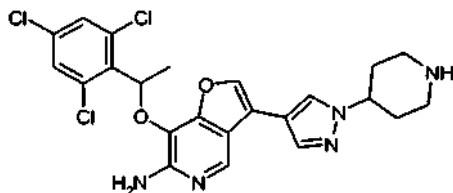
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,56 (s, 3 H), 1,74 (s a, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 5,40 (c, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 6,92 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H).

**Ejemplo 363: 7-[1-(2,6-Diclorofenil)-3-metilbut-3-eniloxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,85 (s, 3 H), 2,24-2,39 (m, 4 H), 3,02 (dd, *J* = 13,8, 6,9 Hz, 1 H), 3,15-3,27 (m, 3 H), 3,53-3,61 (m, 2 H), 4,60 (m, *J* = 9,9, 9,9, 5,3, 5,1 Hz, 1 H), 4,82 (s a, 2 H), 6,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,35 (s a, 2 H), 7,75-7,80 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,11-8,16 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 512,03 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,67 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2,6-diclorofenil)-3-metilbut-3-en-1-ol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,87 (s, 3 H), 2,55 (dd, *J* = 13,8, 5,2 Hz, 1 H), 2,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 2,84 (ddd, *J* = 13,9, 9,9, 0,8 Hz, 1 H), 4,84 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 4,88-4,91 (m, 1 H), 5,60 (td, *J* = 9,5, 5,1 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 8,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H).

**Ejemplo 364: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(2,4,6-triclorofenil)-etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

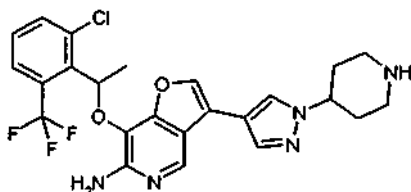
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,26-2,40 (m, 4 H), 3,17-3,26 (m, 2 H), 3,58 (ddd, *J* = 13,2, 3,3, 3,2 Hz, 2 H), 4,59 (m, *J* = 9,9, 9,9, 5,1, 4,9 Hz, 1 H), 6,51 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 505,97 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,55 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-(2,4,6-Triclorofenil)etanol**

A una solución de LDA (3 ml, 6 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1,3,5-triclorobenceno (0,91 g, 5,0 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, y a continuación se

añadió una solución de acetaldehído (0,33 g, 7,5 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se calentó lentamente a ta. La mezcla se inactivó con agua (10 ml), y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex : EtOAc = 95:5 → 90:10) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,76 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H, -OH), 5,55 (m, 1H), 7,32 (s, 2H).

**Ejemplo 365: 7-[1-(2-Cloro-6-trifluorometilfenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

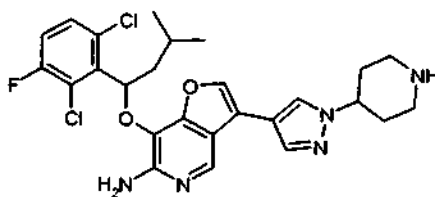


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,28-2,41 (m, 4 H), 3,17-3,28 (m, 2 H), 3,52-3,64 (m, 2 H), 4,60 (dc, *J* = 9,8, 4,9 Hz, 1 H), 6,22 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,77-7,82 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 505,97/507,99 (100/41) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,50 min (ZQ3, polar 5 min).

**1-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]etanol**

A una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)benzaldehído (266,9 mg, 1,280 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en Et<sub>2</sub>O (0,50 ml, 1,5 mmol, 1,2 eq.) y la reacción se mantuvo en agitación y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado. También se añadió dietil éter y las fases se separaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El aceite incoloro en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice [columna de vidrio de 1,27 cm x 25,4 cm, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:heptano 1:1]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando el material del título en forma de un aceite transparente e incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,04 (s a, 1H), 5,43 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,33 (ddc, *J* = 8,0, 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 248,01/250,03 (100/37) [MNa<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,26 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 366: 7-[1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-3-metilbutoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,90 (dt, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1 H), 1,95-2,03 (m, 1 H), 2,28-2,40 (m, 4 H), 2,51 (ddd, *J* = 14,0, 8,3, 5,8 Hz, 1 H), 3,16-3,27 (m, 2 H), 3,53-3,61 (m, 2 H), 4,60 (tt, *J* = 10,0, 4,9 Hz, 1 H), 6,55 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,37 (s a, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 531,97/533,99 (100/74) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,66 min (ZQ3, polar 5 min).

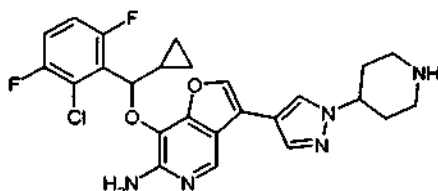
**1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-3-metilbutan-1-ol**

A una solución de 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-3-metilbut-3-en-1-ol (0,95 mmol) en EtOAc (5,0 ml) se añadió paladio al 10 % en peso sobre carbono activado (30 mg). El matraz se evacuó y se purgó con gas hidrógeno (3 x) y se mantuvo en agitación en atmósfera de hidrógeno durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo claro. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano / EtOAc (80:20) como eluyente para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,02 (dd, *J* = 6,6, 4,5 Hz, 6 H), 1,58 (ddd, *J* = 13,9, 8,8, 4,5 Hz, 1 H), 2,05-2,13 (m, 1 H), 2,71 (d, *J* = 10,1 Hz, 1 H), 5,49 (td, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 8,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,27-7,29 (m, 1 H).



**1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-3-metilbut-3-en-1-ol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,87 (s, 3 H), 2,55 (dd, *J* = 13,8, 5,2 Hz, 1 H), 2,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 2,84 (ddd, *J* = 13,9, 9,6, 0,8 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 4,91 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 5,58 (td, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,27-7,30 (m, 1 H).

**Ejemplo 367: 7-[(2-Cloro-3,6-difluorofenil)ciclopropilmetoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

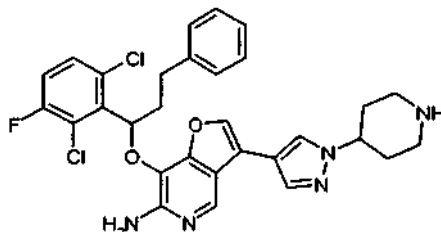
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0,38 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1 H), 0,51-0,66 (m, 2 H), 0,72-0,81 (m, 1 H), 1,86-2,00 (m, 1 H), 2,26-2,39 (m, 4 H), 3,24 (dd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 2 H), 3,53-3,63 (m, 2 H), 4,53-4,65 (m, 1 H), 5,38 (dd, *J* = 9,6, 1,0 Hz, 1 H), 7,07-7,28 (m, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 500,04/502,03 (100/41) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,46 min (ZQ3, polar 5 min).

(2-Cloro-3,6-difluorofenil)(ciclopropil)metanol

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con DCM (1 ml) a -30 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación. Se añadió gota a gota dietil cinc 1 M en hexano (1 ml) seguido de la adición de diyodometano (520 mg, 2,0 mmol). Se añadió una solución de 1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-prop-2-en-1-ol (50 mg, 0,2 mmol) en DCM a la mezcla de reacción a -20 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante un período adicional de 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. ac. de NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (80:20) como eluyente para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0,39-0,48 (m, 1 H), 0,48-0,60 (m, 2 H), 0,67-0,76 (m, 1 H), 1,55-1,63 (m, 1 H), 2,48 (dd, *J* = 8,1, 3,5 Hz, 1 H), 4,46 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,97-7,10 (m, 2 H).

1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 2,60 (dd, *J* = 9,3, 4,3 Hz, 1 H), 5,24-5,35 (m, 2 H), 6,20 (dddd, *J* = 17,2, 10,4, 5,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,00 (td, *J* = 9,5, 4,2 Hz, 1 H), 7,06-7,12 (m, 1 H).

**Ejemplo 368: 7-[1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-3-fenilpropoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

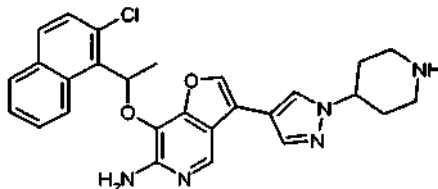
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,26-2,40 (m, 4 H), 2,47-2,56 (m, 1 H), 2,71-2,90 (m, 2 H), 2,92-3,01 (m, 1 H), 3,18-3,26 (m, 2 H), 3,58 (ddd, *J* = 13,0, 3,4, 3,3 Hz, 2 H), 4,59 (tt, *J* = 9,9, 5,0 Hz, 1 H), 6,42 (dd, *J* = 7,8, 6,1 Hz, 1 H), 7,11-7,25 (m, 6 H), 7,35 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 580,02/582,04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 2,79 min (ZQ3, polar 5 min).

1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-3-fenilpropan-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 2,17 (dddd, *J* = 13,8, 10,0, 7,0, 5,6 Hz, 1 H), 2,45 (m, *J* = 14,1, 9,3, 9,3, 4,9 Hz, 1 H), 2,68 (ddd, *J* = 14,0, 9,7, 6,9 Hz,

1 H), 2,82 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1 H), 2,94 (ddd,  $J = 14,1, 9,7, 4,9$  Hz, 1 H), 5,43 (td,  $J = 9,6, 5,3$  Hz, 1 H), 7,00-7,06 (m, 1 H), 7,17-7,26 (m, 4 H), 7,28-7,32 (m, 2 H).

**Ejemplo 369: 7-[1-(2-Cloronaftalen-1-il)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

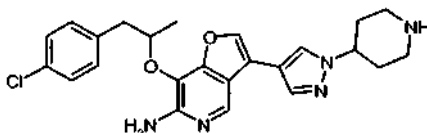


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 2,03$  (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,27-2,37 (m, 4 H), 3,17-3,26 (m, 2 H), 3,57 (ddd,  $J = 13,2, 3,3, 3,2$  Hz, 2 H), 4,58 (tt,  $J = 9,9, 4,9$  Hz, 1 H), 6,78 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 7,40 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,49-7,56 (m, 1 H), 7,64 (ddd,  $J = 8,6, 6,9, 1,4$  Hz, 1 H), 7,75-7,80 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,88 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 8,08 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 8,90 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  488,16/490,18 (100/39) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R = 2,44$  min (ZQ2, polar 5 min).

10 1-(2-Cloronaftalen-1-il)-etanol

A una solución en EtOH (70 ml) de 1-(2-cloronaftalen-1-il)-etanol (3,98 mmol; preparada de acuerdo con J. Org. Chem. 1946, 11, 163-169) se añadió borohidruro sódico (232 mg, 6,09 mmol). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Después de este período, la mezcla se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado seguido de agua, y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentración al vacío, se obtuvo un aceite de color beige. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,44$  (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 2,33 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H), 5,97-6,06 (m, 1 H), 7,39 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,45-7,58 (m, 2 H), 7,67 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,81 (dd,  $J = 1,6, 8,0$  Hz, 1 H), 8,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ): 189,19/191,20 [ $\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ]. HPLC:  $t_R = 3,38$  min (polar 5 min, ZQ3).

20 **Ejemplo 370: 7-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletoxil]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

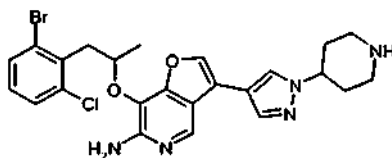


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,35$  (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H), 2,25-2,43 (m, 4 H), 2,95 (dd,  $J = 13,8, 5,7$  Hz, 1 H), 3,09 (dd,  $J = 13,9, 6,8$  Hz, 1 H), 3,18-3,29 (m, 2 H), 3,59 (dt,  $J = 13,1, 3,3$  Hz, 2 H), 4,61 (m,  $J = 9,9, 9,9, 5,1, 4,9$  Hz, 1 H), 5,00-5,10 (m, 1 H), 7,24 (m, 4 H), 7,82 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,11 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2 H). MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  452,08/454,10 (100/37) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R = 2,36$  min (ZQ3, polar 5 min).

1-(4-Clorofenil)propan-2-ol

30 *Procedimiento General FF*: a una solución en THF (5 ml) de bromuro de 4-clorofenilmagnesio 1,0 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (10,0 ml) se añadió una solución de óxido de propileno (0,87 g, 15 mmol) en THF (5 ml) a  $-78$  °C en atmósfera de nitrógeno y con agitación. La mezcla se calentó lentamente a ta. La mezcla se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. ac. (10 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (80:20) como eluyente para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1,23$ -1,26 (m, 3 H), 1,44 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1 H), 2,65-2,80 (m, 2 H), 3,97-4,07 (m, 1 H), 7,14-7,18 (m, 2 H), 7,28-7,32 (m, 2 H).

35 **Ejemplo 371: 7-[2-(2-Bromo-6-clorofenil)-1-metiletoxil]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

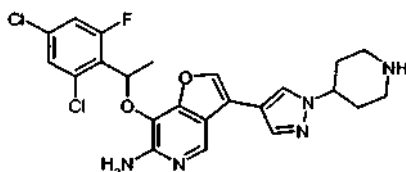


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 2,27-2,40 (m, 4 H), 3,17-3,27 (m, 2 H), 3,38 (dd, *J* = 13,6, 6,3 Hz, 1 H), 3,50-3,63 (m, 3 H), 4,61 (m, *J* = 9,9, 9,9, 5,1, 4,9 Hz, 1 H), 5,19-5,34 (m, 1 H), 7,09 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 529,99 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,47 min (ZQ3, polar 5 min).

1-(2-Bromo-6-clorofenil)propan-2-ol

A una solución de LDA (6 ml, 12 mmol) en THF (10 ml) se añadió 3-clorobromobenceno (1,91 g, 10,0 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, y a continuación se añadió una solución de óxido de propileno (1,7 g, 30 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se calentó lentamente a ta. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (10 ml), y a continuación se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (80:20) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,34 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 3,11-3,26 (m, 2 H), 4,20-4,31 (m, 1 H), 7,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1 H).

**Ejemplo 372: 7-[1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

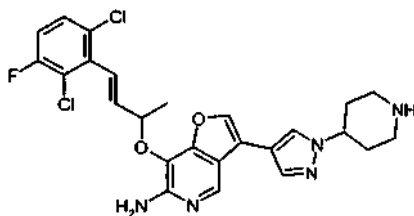


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,26-2,40 (m, 4 H), 3,16-3,27 (m, 2 H), 3,58 (ddd, *J* = 13,1, 3,4, 3,2 Hz, 2 H), 4,59 (m, *J* = 9,9, 9,9, 5,2, 4,9 Hz, 1 H), 6,28-6,36 (m, 1 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,13-8,16 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 490,01 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,44 min (ZQ3, polar 5 min).

1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)etanol

Se añadió una solución de *n*-BuLi (4,8 ml, 12 mmol, solución 2,5 M en hexano) a THF (50 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de KOtBu 1,0 M en THF (12 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, a continuación se añadió lentamente 3,5-diclorofluorobenceno (1,65 g, 10,0 mmol) en THF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. A continuación se añadió una solución de acetaldehído (0,88 g, 20 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se calentó lentamente a ta. La mezcla se inactivó con agua (10 ml), y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex : EtOAc = 95:5 → 90:10) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,30 (s a, 1H, -OH), 5,35 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (m, 1 H).

**Ejemplo 373: 7-[(*E*)-3-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-1-metilaliloxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



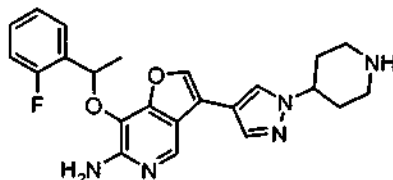
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*, usando (*E*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-but-2-en-1-ol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,69 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 2,28-2,44 (m, 4 H), 3,20-3,29 (m, 2 H), 3,61 (ddd, *J* = 13,2, 3,5, 3,3 Hz, 2 H), 4,63 (m, *J* = 10,0, 10,0, 5,0, 4,8 Hz, 1 H), 5,52 (cd, *J* = 6,7, 6,6 Hz, 1 H), 6,23 (dd, *J* = 16,2, 7,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 7,12 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,84-7,89 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 516,07/518,09 (100/75) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,48 min (ZQ3, polar 5 min).

(2E)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)but-2-en-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1,72-1,78 (m, 2 H), 1,81 (dd,  $J$  = 7,1, 1,8 Hz, 2 H), 2,74 (s a, 1 H), 2,93 (s a, 0 H), 5,68-5,82 (m, 1 H), 5,86-5,97 (m, 1 H), 6,05 (m,  $J$  = 10,5, 8,4, 1,8, 1,8, 1,8 Hz, 1 H), 6,22 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1 H), 7,05 (dd,  $J$  = 8,8, 8,1 Hz, 1 H), 7,28-7,31 (m, 1H).

5

**Ejemplo 374: 7-[1-(2-Fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



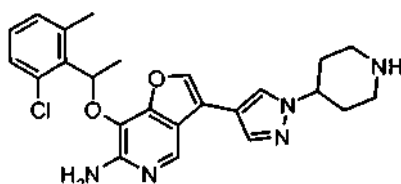
*Procedimiento General DD*: a una mezcla de éster de *terc*-butilo del ácido 4-[4-(7-hidroxi-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (20,0 mg, 0,047 mmol), 1-(2,6-diclorofenil)propan-1-ol (28,6 mg, 0,14 mmol), trifetilfosfina (24,4 mg, 0,093 mmol) y THF (2 ml) a ta se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (37,7 mg, 0,186 mmol), y la solución se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío, y el material se disolvió de nuevo en EtOH (3 ml). Se añadieron hierro en polvo (26 mg, 0,47 mmol) y 1 gota de HCl conc. ac. (12 M), y la solución se calentó a 70 °C durante 20 min. El hierro en polvo se retiró usando un agitador. Se añadieron 5 gotas de HCl ac. 12 M, y la solución se calentó a 70 °C durante 3 h. La solución se pasó directamente a través de un cartucho de SCX-2 SPE, se lavó con MeOH y se expulsó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. El producto en bruto se concentró al vacío, se volvió a disolver en MeOH (1 ml) y se purificó a través de MDP. MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  422,24 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 0,53 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,73 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3 H), 2,23-2,40 (m, 4 H), 3,16-3,27 (m, 2 H), 3,53-3,62 (m, 2 H), 4,60 (tt,  $J$  = 10,1, 5,0 Hz, 1 H), 6,24 (c,  $J$  = 6,4 Hz, 1 H), 7,02 (td,  $J$  = 9,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,09-7,17 (m, 1 H), 7,22-7,30 (m, 1 H), 7,61 (td,  $J$  = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,09 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 2 H).

10

15

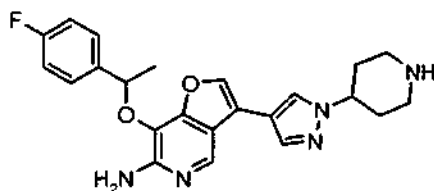
20

**Ejemplo 375: 7-[1-(2-Cloro-6-metilfenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

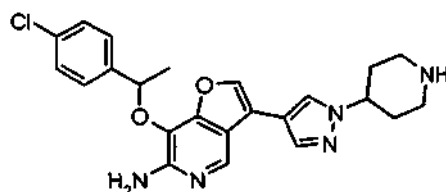


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  452,14/454,14 (100/38) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 0,58 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

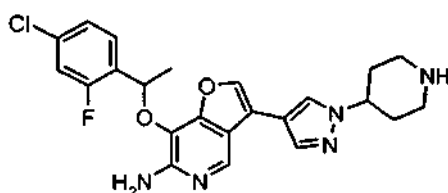
**Ejemplo 376: 7-[1-(4-Fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



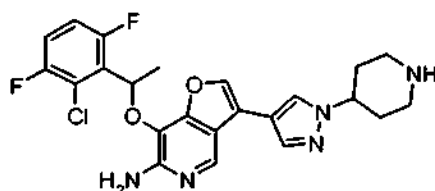
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  422,19 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 0,52 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 377: 7-[1-(4-Clorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  438,13/440,13 (100/32) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,55 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **Ejemplo 378: 7-[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

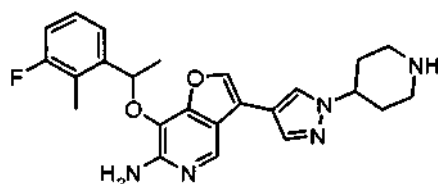
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  456,11/458,12 (100/40) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,57 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 379: 7-[1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

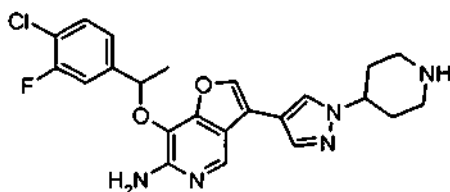
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  474,13/476,13 (100/42) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,56 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etanol**

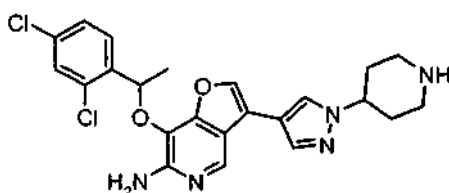
15 A un tubo de ensayo seco de 18 x 250 mm, se añadieron 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído (1,00 g, 5,66 mmol) y THF (10,0 ml, 123 mmol). El tubo de reacción se evacuó y se relleno con N<sub>2</sub> 3 veces. Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (0,810 g, 6,80 mmol) 1,0 M en butil éter a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 5 ml de NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. para interrumpir la reacción a 0 °C. Se añadió dietil éter y la fase acuosa se extrajo con éter 3 veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró al vacío. El material no se purificó adicionalmente y quedó preparado para la siguiente etapa.

20 **Ejemplo 380: 7-[1-(3-Fluoro-2-metilfenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

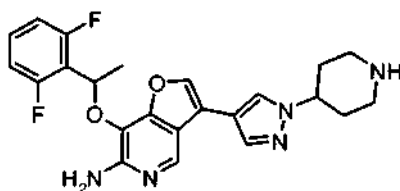
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  436,22 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,55 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 381: 7-[1-(4-Cloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 456,16/458,16 (100/40) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,56 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

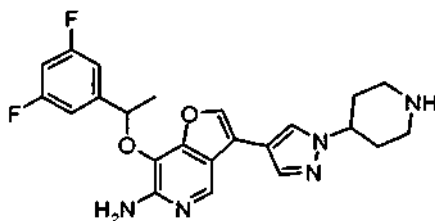
5 **Ejemplo 382: 7-[1-(2,4-Diclorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 472,13/474,12 (100/73) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,66 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

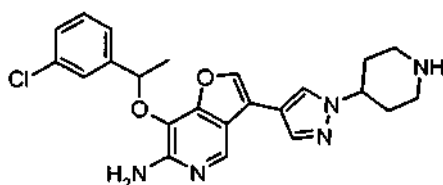
**Ejemplo 383: 7-[1-(2,6-Difluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 440,19 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,53 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

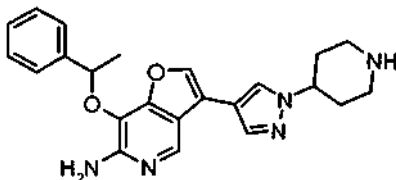
**Ejemplo 384: 7-[1-(3,5-Difluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 440,22 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,53 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 385: 7-[1-(3-Clorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

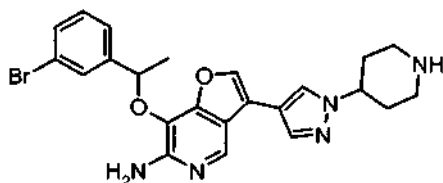
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 438,18/440,17 (100/45) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,54 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 386: 7-(1-Feniletoksi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



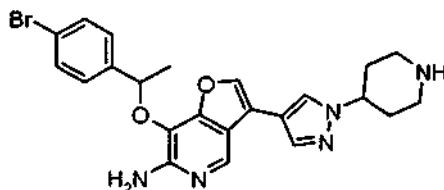
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 404,24 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,50 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 387: 7-[1-(3-Bromofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



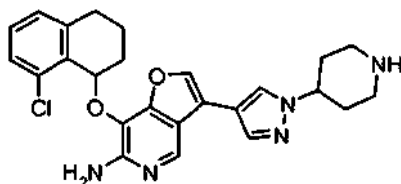
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 482,09/484,12 (100/96) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,58 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 388: 7-[1-(4-Bromofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 482,12/484,12 (98/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,57 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 389: 7-(8-Cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



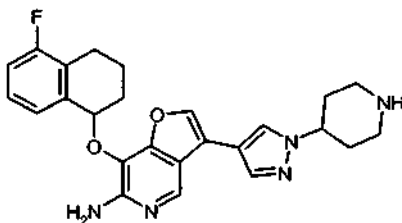
- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 464,14/466,17 (100/43) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,61 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**8-Cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol**

- 25 Una solución de 8-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,26 mmol) en MeOH (4 ml) a 0 °C se cargó rápidamente con una solución de borohidruro sódico (3,23 mmol, 2,5 eq.) en MeOH (2 ml). La reacción se agitó durante 1,5 h de 0 °C a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con éter. Se combinaron todas las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó en dos rondas de pTLC [Siliciclo, placa de 20 x 20, 1000 µm, un revelado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puro], proporcionando el material del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,72-1,85 (m, 2H), 1,92-2,05 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 3,8, 1,3 Hz, 1H), 2,71

(ddd,  $J = 17,7, 12,1, 5,8$  Hz, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 5,09 (c,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J = 7,7, 7,7$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  164,98/166,98 (100/53) [MH<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O]. HPLC:  $t_R = 3,14$  min (ZQ3, polar 5 min).

5 **Ejemplo 390: 7-(5-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

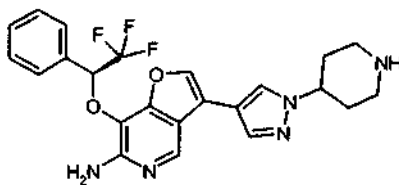


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  448,20 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 0,58$  min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**5-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol**

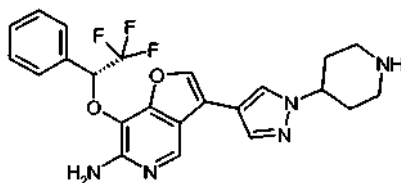
10 Una solución de 5-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,26 mmol) en MeOH (4 ml) a 0 °C se cargó rápidamente con una solución de borohidruro sódico (3,23 mmol, 2,5 eq.) en MeOH (2 ml). La reacción se agitó durante 1,5 h de 0 °C a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con éter. Todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [columna de vidrio de 1,27 cm x 25,4 cm, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puro → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc 5:1]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando el material del título en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1,73$  (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,91-2,10 (m, 2H), 2,61-2,86 (m, 2H), 4,67-4,83 (m, 1H), 6,90 (ddd,  $J = 8,5, 8,5, 2,8$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 8,5, 5,7$  Hz, 1 H), 7,17 (dd,  $J = 9,6, 2,8$  Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  149,02 (100) [MH<sup>+</sup> - OH]. HPLC:  $t_R = 2,96$  min (ZQ3, polar 5 min).

20 **Ejemplo 391: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-((S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



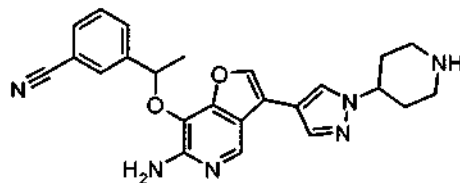
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  458,17 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 0,60$  min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 392: 3-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-7-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

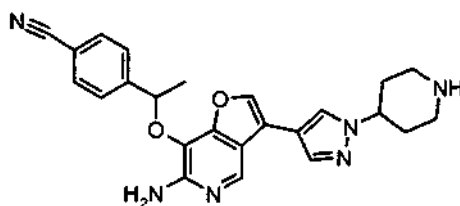


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  458,32 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 0,58$  min (UPLC-ACQUITY, analítica).

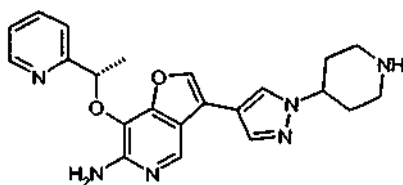


**Ejemplo 393: 3-{1-[6-Amino-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-7-iloxi]etil}benzonitrilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 429,35 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,41 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

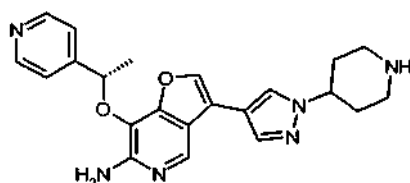
**5 Ejemplo 394: 4-{1-[6-Amino-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-7-iloxi]etil}benzonitrilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 429,34 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,42 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

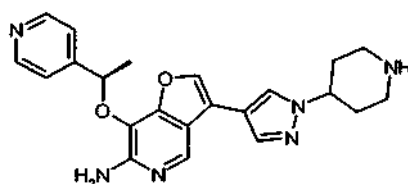
**Ejemplo 395: 3-(1-Piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-7-((*S*)-1-piridin-2-il-etoxi)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 405,37 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,34 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

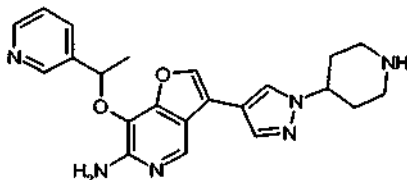
**Ejemplo 396: 3-(1-Piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-7-((*S*)-1-piridin-4-il-etoxi)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 405,30 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,26 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 397: 3-(1-Piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-7-((*R*)-1-piridin-4-il-etoxi)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

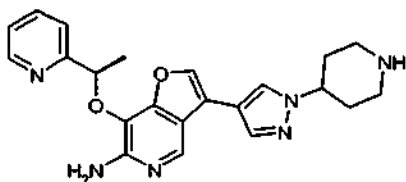
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  405,32 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,26 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 398: 3-(1-Piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-7-(1-piridin-3-iletoxi)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



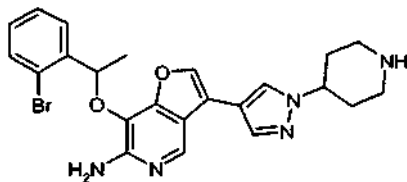
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  405,33 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,28 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 399: 3-(1-Piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-7-((*R*)-1-piridin-2-il-etoxi)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



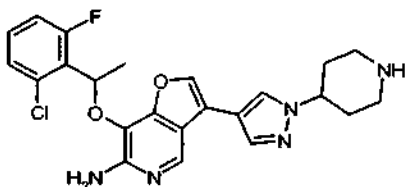
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  405,31 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,35 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 400: 7-[1-(2-Bromofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

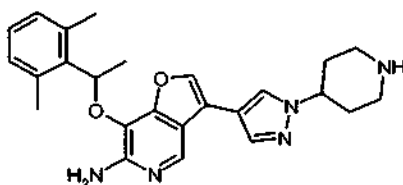


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  482,22/484,27 (94/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,55 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

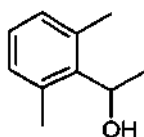
15 **Ejemplo 401: 7-[1-(2-Cloro-6-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



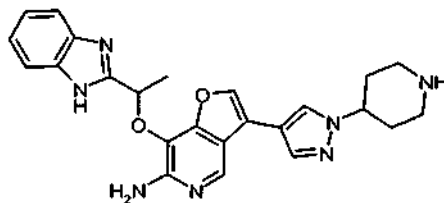
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  456,23/458,25 (100/38) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,54 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 402: 7-[1-(2,6-Dimetilfenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

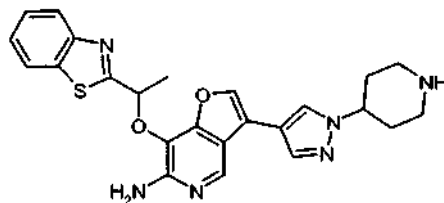
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  432,32 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,55 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **1-(2,6-Dimetilfenil)etanol**

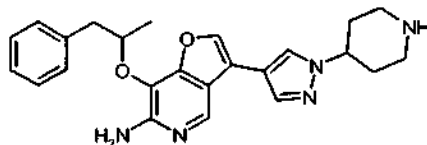
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General CC*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1,55 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 1,69 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1 H), 2,46 (s, 6 H), 5,41 (cd,  $J$  = 6,8, 2,7 Hz, 1 H), 7,01 (s, 2 H), 7,03-7,08 (m, 1 H).

10 **Ejemplo 403: 7-[1-(1H-Bencimidazol-2-il)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

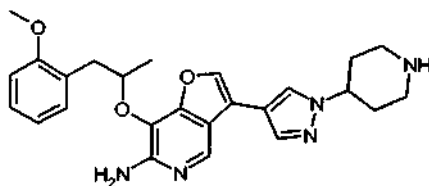
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  444,30 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,33 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 404: 7-(1-Benzotiazol-2-iletoxi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

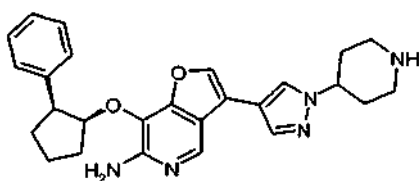
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  461,33 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,47 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 405: 7-(1-Metil-2-feniletoksi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

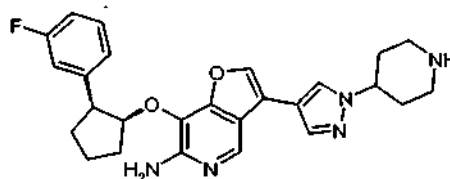
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  418,30 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,49 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 406: 7-[2-(2-Metoxifenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

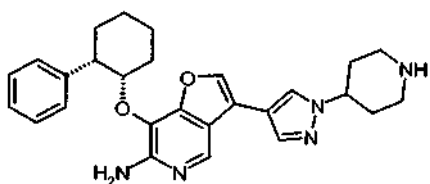
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 448,30 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,48 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **Ejemplo 407: 7-((1S,2S)-2-Fenilciclopentiloxi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

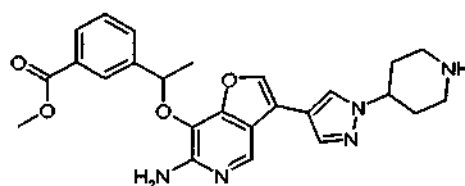
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 444,31 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,52 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

10 **Ejemplo 408: 7-((1S,2S)-2-(3-Fluorofenil)ciclopentiloxi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 462,30 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,55 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 409: 7-((1S,2S)-2-Fenilciclohexiloxi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 458,33 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,59 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 410: Éster de metilo del ácido 3-{1-[6-amino-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-7-iloxi]etil}benzoico**

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  462,37 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,44 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

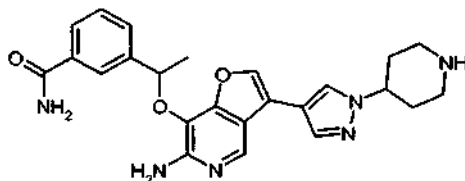
Éster de metilo del ácido 3-(1-hidroxietil)benzoico

- 5 *Procedimiento General EE*: a la solución en EtOH (70 ml) de metil-3-acetilbenzoato (771 mg, 3,98 mmol) se añadió borohidruro sódico (232 mg, 6,09 mmol). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Después de ese período, la mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado seguido de agua, y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de concentrar al vacío, se obtuvo un aceite de color beige (6269-42, 700 mg). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con 20 % (200 ml), 30 % (200 ml) y 40 % de EtOAc/hexano (200 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (504 mg, 67 % de rendimiento). TLC:  $R_f$  = 0,41 (eluyendo con 30 % de EtOAc/hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,52 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 3 H), 1,89 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,93-5,01 (m, 1 H), 7,43 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,59 (md,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,95 (td,  $J$  = 1,6 y 8,0 Hz, 1 H), 8,03-8,05 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  181,19 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,51 min (polar 5 min, ZQ3).

Éster de metilo del ácido 3-acetilbenzoico

- 15 Se añadió ácido sulfúrico (23,4  $\mu$ l, 0,430 mmol) a una solución en MeOH (15 ml) de ácido 3-acetilbenzoico (720 mg, 4,30 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 20 h. Después de ese período, la mezcla se enfrió y se trató con NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta pH > 9, seguido de adición de agua para disolver el sólido que se formó, y extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2,66 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 7,54-7,59 (m, 1 H), 8,14-8,19 (m, 1 H), 8,22-8,26 (m, 1 H), 8,59-8,61 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  179,17 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,82 min (polar 5 min, ZQ3).

**Ejemplo 411: 3-{1-[6-Amino-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-7-iloxi]etil}benzamida**



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  447,36 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,36 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

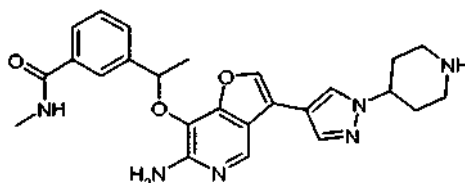
**3-(1-Hidroxietil)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo del *Procedimiento General EE*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,46 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 4,88 (c,  $J$  = 6,4 Hz, 1 H), 7,42 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,56 (md,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,74 (td,  $J$  = 1,6 y 8,0 Hz, 1 H), 7,88 (t,  $J$  = 1,6 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  166,19 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 1,71 min (polar 5 min, ZQ3).

- 30 3-Acetilbenzamida

*Procedimiento General FF*: a una solución en DMF (11 ml, 140 mmol) de ácido 3-acetilbenzoico (706 mg, 4,30 mmol) que se refrigeró en un baño de hielo/agua se añadió trietilamina (602  $\mu$ l, 4,30 mmol) seguido de la adición gota a gota de clorofornio de etilo (424  $\mu$ l, 4,30 mmol) en 5 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación a ta durante 30 min. Se añadió hidróxido de amonio (solución ac. al 28 %; 1,15 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Después de ese período, la mezcla se vertió en hielo/agua, y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2,66 (s, 3 H), 7,58 (dt,  $J$  = 0,4 y 8,0 Hz, 1 H), 8,05 (md,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 8,12 (md,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 8,38-8,41 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  164,10 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 1,89 min (polar 5 min, ZQ3).

- 40 **Ejemplo 412: 3-{1-[6-Amino-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-7-iloxi]etil}-N-metilbenzamida**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 461,39 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,37 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

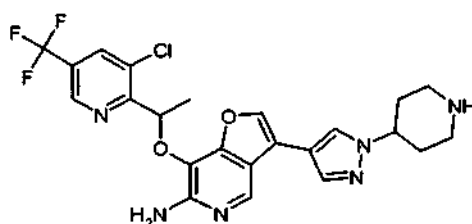
### 3-(1-Hidroxietil)-*N*-metilbenzamida

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el *Procedimiento General EE*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 4,86 (c, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (md, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,68 (td, *J* = 1,6 y 7,6 Hz, 1 H), 7,82 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 180,18 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,83 min (polar 5 min, ZQ3).

### 3-Acetil-*N*-metilbenzamida

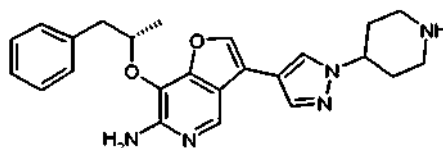
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el *Procedimiento General FF*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,65 (s, 3 H), 3,05 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 6,31 (s a, 1 H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,01 (md, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,08 (td, *J* = 1,2 y 7,6 Hz, 1 H), 8,33 (t, *J* = 1,2 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 178,16 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,01 min (polar 5 min, ZQ3).

### Ejemplo 413: 7-[1-(3-Cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



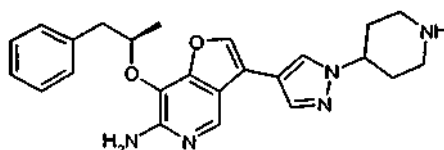
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 507,28/509,26 (100/46) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,54 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

### Ejemplo 414: 7-((*S*)-1-Metil-2-feniletoksi)-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



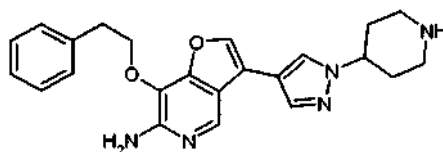
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 418,33 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,48 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

20 **Ejemplo 415: 7-((*R*)-1-Metil-2-feniletoksi)-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

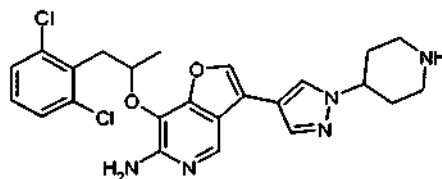


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 418,34 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,48 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

### Ejemplo 416: 7-Feniletoksi-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



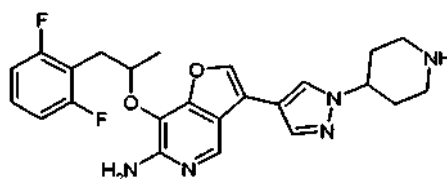
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 404,12 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,12 min (polar 5 min, ZQ3).

**Ejemplo 417: 7-[2-(2,6-Diclorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

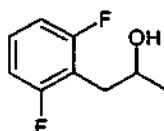
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  486,03/487,96 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,34 min (polar 5 min, ZQ3).

**5 1-(2,6-Diclorofenil)propan-2-ol**

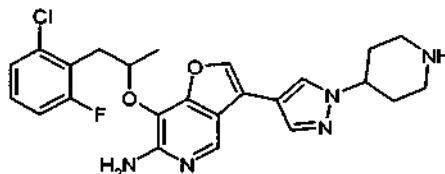
*Procedimiento General GG*: a una solución de 2,6-diclorofenilacetona (500,00 mg, 2,46 mmol) en MeOH (5,0 ml) se añadió borohidruro sódico (112 mg, 2,96 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante una noche a ta. La reacción se controló mediante análisis por TLC sobre placas de gel de sílice usando hexano/EtOAc (70:30) como eluyente. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (15 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener un aceite incoloro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (70:30) como eluyente para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1,33 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3 H), 1,49 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1 H), 3,08-3,22 (m, 2 H), 4,18-4,29 (m, 1 H), 7,09-7,14 (m, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H).

**15 Ejemplo 418: 7-[2-(2,6-Difluorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  454,12 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,22 min (polar 5 min, ZQ3).

**1-(2,6-Difluorofenil)propan-2-ol**

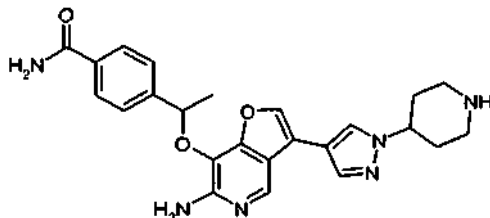
**20** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1,27 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3 H), 1,47 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1 H), 2,81-2,92 (m, 2 H), 4,05-4,17 (m, 1 H), 6,84-6,92 (m, 2 H), 7,19 (tt,  $J$  = 8,3, 6,6 Hz, 1 H).

**25 Ejemplo 419: 7-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  470,08/472,03 (100/40) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,29 min (polar 5 min, ZQ3).

**1-(2-Cloro-6-fluorofenil)propan-2-ol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1,29 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 3 H), 1,47 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1 H), 2,92-3,05 (m, 2 H), 4,10-4,20 (m, 1 H), 6,96-7,02 (m, 1 H), 7,12-7,22 (m, 2 H).

5 **Ejemplo 420: 4-{1-[6-Amino-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-7-iloxi]etil}benzamida**

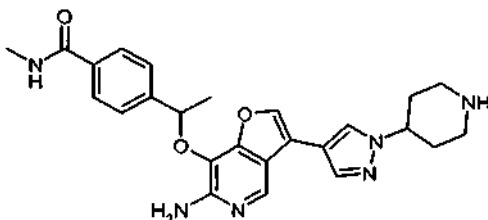
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  447,10 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1,84 min (polar 5 min, ZQ3).

**4-(1-Hidroxietil)benzamida**

- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el *Procedimiento General EE*. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,46 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 4,88 (c,  $J$  = 6,4 Hz, 1 H), 7,42 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,56 (md,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,74 (td,  $J$  = 1,6 y 8,0 Hz, 1 H), 7,88 (t,  $J$  = 1,6 Hz, 1 H). MS( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  166,19 [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1,71 min (polar 5 min, ZQ3).

## 4-Acetilbenzamida

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el *Procedimiento General FF*. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 2,62 (s, 3 H), 7,53 (s a, 1 H), 7,96-8,03 (m, 2 H), 8,12 (s a, 1 H). MS( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  164,17 [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1,87 min (polar 5 min, ZQ3).

**Ejemplo 421: 4-{1-[6-Amino-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-7-iloxi]etil}-*N*-metilbenzamida**

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  461,12 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1,83 min (polar 5 min, ZQ3).

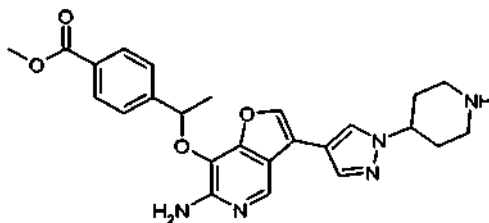
**4-(1-Hidroxietil)-*N*-metilbenzamida**

- El compuesto del título se preparó siguiendo el *Procedimiento General EE*. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,42-1,46 (m, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 4,87 (c,  $J$  = 6,4 Hz, 1 H), 7,44-7,46 (m, 2 H), 7,77 (td,  $J$  = 2,0 y 8,4 Hz, 2 H). MS( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  180,18 [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1,78 min (polar 5 min, ZQ3).

- 25 4-Acetil-*N*-metilbenzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el *Procedimiento General FF*. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 2,63 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 7,89-7,92 (m, 2 H), 8,04-8,07 (m, 2 H). MS( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  178,16 [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1,99 min (polar 5 min, ZQ3).

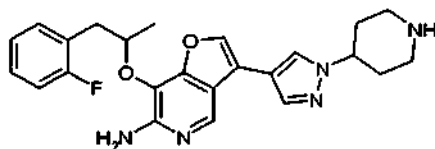


**Ejemplo 421. Éster de metilo del ácido 4-{1-[6-amino-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-7-iloxi]etil}benzoico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  462,12 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,11 min (polar 5 min, ZQ3).

**Éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxietil)benzoico**

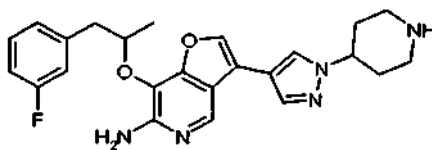
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General EE*, usando 4-acetilbenzoato de metilo disponible en el mercado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,51 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 3 H), 1,84 (s a, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,97 (c,  $J$  = 6,4 Hz, 1 H), 7,41-7,47 (m, 2 H), 8,00-8,04 (m, 2 H). MS(ES<sup>+</sup>): 181,19 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,51 min (polar 5 min, ZQ3).

**Ejemplo 423: 7-[2-(2-Fluorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  436,12 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,25 min (polar 5 min, ZQ3).

**1-(2-Fluorofenil)propan-2-ol**

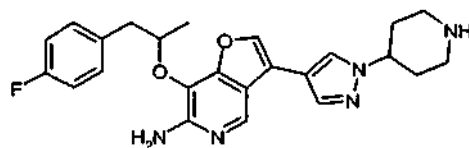
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1,26 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 3 H), 1,47 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1 H), 2,73-2,90 (m, 2 H), 4,04-4,16 (m, 1 H), 7,01-7,13 (m, 2 H), 7,19-7,26 (m, 2 H).

**Ejemplo 424: 7-[2-(3-Fluorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  436,12 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,20 min (polar 5 min, ZQ3).

**1-(3-Fluorofenil)propan-2-ol**

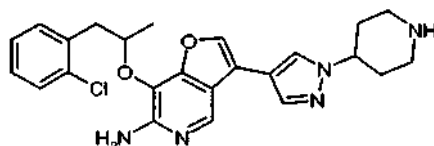
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1,26 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3 H), 1,47 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1 H), 2,68-2,83 (m, 2 H), 3,99-4,10 (m, 1 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 7,00 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,27-7,32 (m, 1 H).

**Ejemplo 425: 7-[2-(4-Fluorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  436,12 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,22 min (polar 5 min, ZQ3).

**5 1-(4-Fluorofenil)propan-2-ol**

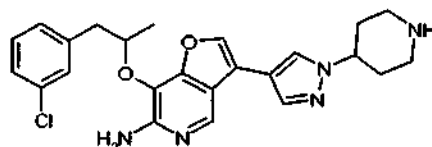
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1,25 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3 H), 1,44 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1 H), 2,64-2,80 (m, 2 H), 3,96-4,06 (m, 1 H), 6,98-7,04 (m, 2 H), 7,15-7,21 (m, 2 H).

**Ejemplo 426: 7-[2-(2-Clorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  452,15/454,17 (100/38) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,15 min (polar 5 min, ZQ3).

**1-(2-Clorofenil)propan-2-ol**

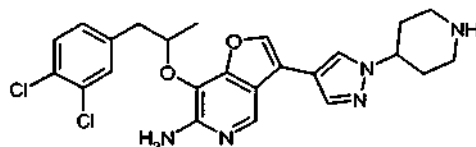
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1,29 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3 H), 1,47 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1 H), 2,81-2,88 (m, 1 H), 2,95-3,01 (m, 1 H), 4,10-4,20 (m, 1 H), 7,16-7,25 (m, 2 H), 7,29 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1 H), 7,36-7,40 (m, 1 H).

**Ejemplo 427: 7-[2-(3-Clorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  452,15/454,17 (100/38) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,34 min (polar 5 min, ZQ3).

**1-(3-Clorofenil)propan-2-ol**

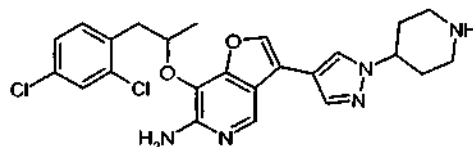
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1,26 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 3 H), 1,45 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1 H), 2,66-2,81 (m, 2 H), 3,99-4,09 (m, 1 H), 7,09-7,13 (m, 1 H), 7,21-7,26 (m, 3 H).

**25 Ejemplo 428: 7-[2-(3,4-Diclorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  486,13/488,11 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,33 min (polar 5 min, ZQ3).

**1-(3,4-Diclorofenil)propan-2-ol**

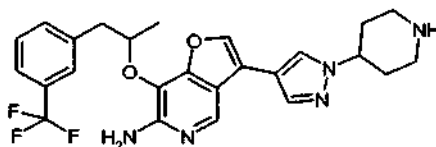
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,43 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 2,63-2,78 (m, 2 H), 3,98-4,08 (m, 1 H), 7,07 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H).

5 **Ejemplo 429: 7-[2-(2,4-Diclorofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 486,00/487,97 (100/80) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,40 min (polar 5 min, ZQ3).

**1-(2,4-Diclorofenil)propan-2-ol**

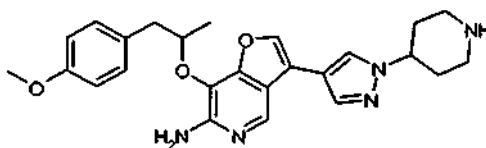
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,28 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,42 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 2,78-2,97 (m, 2 H), 4,08-4,14 (m, 1 H), 7,18-7,24 (m, 2 H), 7,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H).

**Ejemplo 430: 7-[1-Metil-2-(3-trifluorometilfenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 486,11 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,33 min (polar 5 min, ZQ3).

**1-[3-(Trifluorometil)fenil]propan-2-ol**

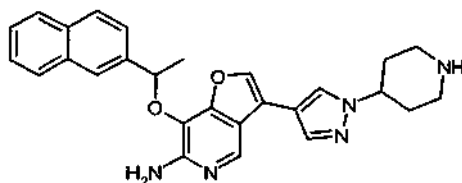
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,43 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 2,75-2,89 (m, 2 H), 4,02-4,10 (m, 1 H), 7,39-7,54 (m, 4 H).

**Ejemplo 431: 7-[2-(4-Metoxifenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

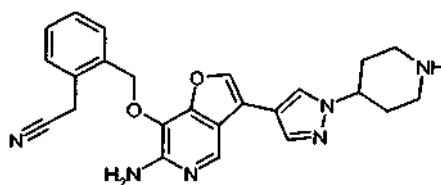
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 448,38 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,52 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

25 **1-(4-Metoxifenil)propan-2-ol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General GG*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,48 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 2,59-2,78 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,95-4,04 (m, 1 H), 6,85-6,90 (m, 2 H), 7,12-7,17 (m, 2 H).

**Ejemplo 432: 7-(1-Naftalen-2-iletoxi)-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  454,13 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 2,57 min (polar 5 min, ZQ2).

**5 Ejemplo 433: {2-[6-Amino-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-7-ilo]metil}fenil}acetonitrilo**

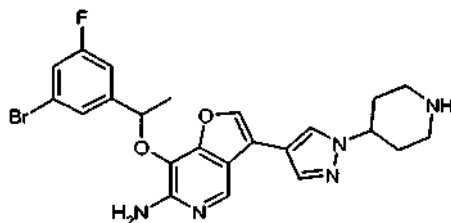
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  429,35 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,45 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**(2-Hidroximetilfenil)acetonitrilo**

- 10 A una suspensión de borohidruro sódico (454 mg, 12,0 mmol) en THF (20 ml) se añadió lentamente una solución de ácido 2-cianometilbenzoico (1,61 g, 10,0 mmol) en THF (20 ml), y a continuación se añadió lentamente una solución de yodo (1,30 g, 5,0 mmol) en THF (20 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con HCl 3 N (10 ml), y a continuación se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex : EtOAc = 80:20 → 60:40) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ = 3,98 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,41 (m, 2H).
- 15

**Ácido 2-cianometilbenzoico**

- Una mezcla de 2-cianometilbenzoato de metilo (10,5 g, 60,0 mmol) en NaOH ac. (66 ml, 66 mmol, solución 1 N) se calentó a 40 °C durante 5 h y la solución se volvió transparente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 1 usando HCl ac. 6 N. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ = 4,27 (s, 2H), 7,46 (td,  $J$  = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 8,09 (dd,  $J$  = 7,8, 1,3 Hz, 1H).
- 20

**Ejemplo 434: 7-[1-(3-Bromo-5-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  500,15/502,15 (100/92) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,60 min (UPLC-ACQUITY, analítica).
- 25

**1-(3-Bromo-5-fluorofenil)etanol**

- A una solución en THF (8 ml) de 3-bromo-5-fluorobenzaldehído (374 mg, 1,84 mmol) que se refrigeró en un baño de hielo/agua se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio en Et<sub>2</sub>O (3,0 M, 0,92 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla combinada se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación a ta durante 1 h. Después de ese período, la mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml) seguido de agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos se lavaron con agua (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un aceite de color beige. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15 g)
- 30

eluyendo con 10 % (100 ml), 15 % (100 ml), 20 % (100 ml) y 25 % (100 ml) de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,87 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,83-4,90 (m, 1 H), 7,02-7,06 (m, 1 H), 7,14 (td, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1 H), 7,31 (t, J = 1,6 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 201,22/203,18 [MH<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3,07 min (polar 5 min, ZQ3).

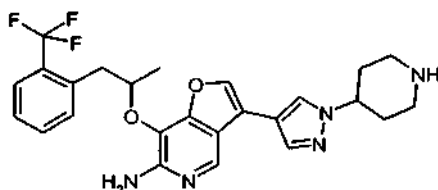
### 5 3-Bromo-5-fluorobenzaldehído

Se disolvió (3-bromo-5-fluorofenil)metanol (378 mg, 1,86 mmol) en DCM (10 ml), al que se añadió clorocromato de piridinio (880 mg, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después de ese período, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con DCM (250 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,50-7,54 (m, 2 H), 7,81-7,83 (m, 1 H), 9,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H). HPLC: t<sub>R</sub> = 3,27 min (polar 5 min, ZQ3).

(3-Bromo-5-fluorofenil)metanol

Se añadió gota a gota BH<sub>3</sub>·THF en THF (1,00 M, 4,44 ml) en la solución en THF (10 ml) de ácido 3-bromo-5-fluorobenzoico (447 mg, 2,00 mmol) a ta en una atmósfera de nitrógeno. La solución combinada se agitó a ta durante 24 h. Después de ese período, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos se lavaron con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,83 (s a, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 7,03-7,08 (m, 1 H), 7,16-7,20 (m, 1 H), 7,32-7,34 (m, 1 H). HPLC: t<sub>R</sub> = 2,87 min (polar 5 min, ZQ3).

### 20 Ejemplo 435: 7-[1-Metil-2-(2-trifluorometilfenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina

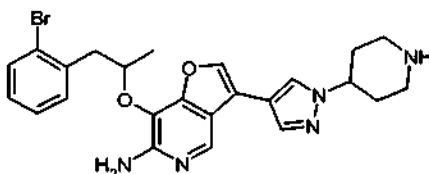


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 486,27 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 0,60 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

### 1-[2-(Trifluorometil)fenil] propan-2-ol

25 *Procedimiento General HH*: a una solución de 1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (1,5 g, 5,5 mmol) en THF (10,0 ml) se añadió n-BuLi 2,5 M en hexano (2,2 ml) a -78 °C y se agitó durante 10 min. Se añadió óxido de propileno (370 mg, 6,4 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C y se calentó lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (80:20) como eluyente para producir el producto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,46 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 2,82-3,06 (m, 2 H), 4,03-4,12 (m, 1 H), 7,32-7,38 (m, 1 H), 7,41-7,45 (m, 1 H), 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

### 35 Ejemplo 436: 7-[2-(2-Bromofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina



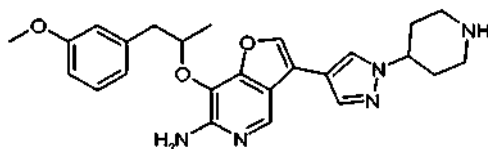
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 496,18/498,19 (95/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 0,57 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

1-(2-Bromofenil)propan-2-ol

40 *Procedimiento General II*: a una solución de 1-bromo-2-yodobenceno (1,00 g, 3,53 mmol) en THF (10,0 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (1,8 ml) a -35 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se

enfrió a -78 °C y se añadió óxido de propileno (250 mg, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando Hexano/EtOAc (80:20) como eluyente para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,47 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 2,82-3,01 (m, 2 H), 4,10-4,21 (m, 1 H), 7,08-7,14 (m, 1 H), 7,26-7,27 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).

**Ejemplo 437: 7-[2-(3-Metoxifenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

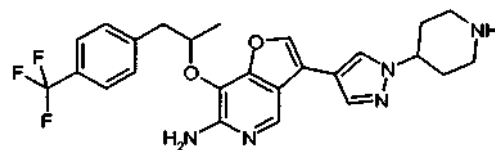


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 448,31 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 0,50 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**1-(3-Metoxifenil)propan-2-ol**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General FF*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,52 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 2,64-2,83 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,99-4,10 (m, 1 H), 6,76-6,85 (m, 3 H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1 H).

**Ejemplo 438: 7-[1-Metil-2-(4-trifluorometilfenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

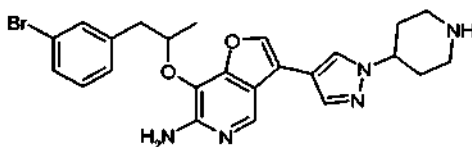


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 486,27 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 0,60 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**1-[4-(Trifluorometil)fenil]propan-2-ol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General HH*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 2,75-2,89 (m, 2 H), 4,03-4,12 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2 H).

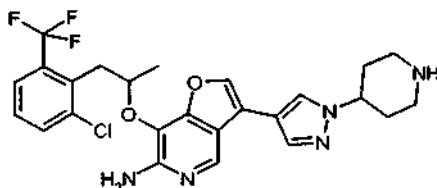
25 **Ejemplo 439: 7-[2-(3-Bromofenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 496,19/498,18 (100/96) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 0,58 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**1-(3-Bromofenil)propan-2-ol**

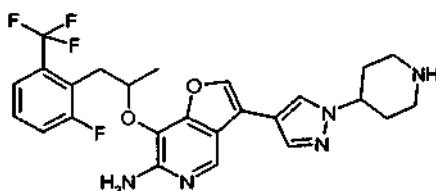
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General II*. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,45 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 2,65-2,80 (m, 2 H), 4,04 (dddd, J = 6,0, 4,5, 1,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,13-7,22 (m, 2 H), 7,36-7,41 (m, 2 H).

**Ejemplo 440:** 7-[2-(2-Cloro-6-trifluorometilfenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 520,22/522,24 (100/40) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,67 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

## 1-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol

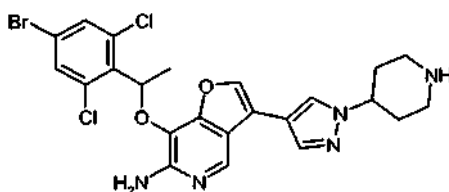
10 A una solución de 1-cloro-3-(trifluorometil)benceno (1,0 g, 5,5 mmol) en THF (10,0 ml) se añadió *n*-BuLi 2,5 M en hexano (2,2 ml) a -78 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió óxido de propileno (370 mg, 6,4 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C y se calentó lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó durante un periodo adicional de 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (80:20) como eluyente para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 3,08-3,22 (m, 2 H), 4,21-4,33 (m, 1 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 7,58-7,64 (m, 2 H).

**Ejemplo 441:** 7-[2-(2-Fluoro-6-trifluorometilfenil)-1-metiletoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 504,27 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,63 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

## 1-[2-Fluoro-6-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol

25 Una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexano (4,4 ml) se añadió a THF (10,0 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de KOtBu 1,0 M en THF (11 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, a continuación se añadió lentamente 1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno (1,5 g, 9,1 mmol) en THF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. A continuación se añadió una solución de óxido de propileno (640 mg, 11 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con agua (10 ml), y a continuación se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (80:20) como eluyente para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 2,90-2,97 (m, 1 H), 3,06-3,13 (m, 1 H), 4,05-4,13 (m, 1 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 7,47 (td, *J* = 7,9, 5,7 Hz, 1 H), 7,54-7,59 (m, 1 H). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1,30 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,41 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 2,93-3,07 (m, 1 H), 4,08-4,17 (m, 1 H), 7,23 -7,27 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H).

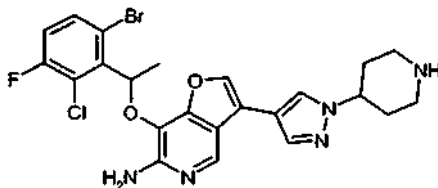
**Ejemplo 442:** 7-[1-(4-Bromo-2,6-diclorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 550,05/552,10/554,05 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,70 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

1-(4-Bromo-2,6-diclorofenil)etanol

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2,6-diclorobenzaldehído (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021851) por reacción con bromuro de metilmagnesio siguiendo el procedimiento que se ha descrito para 1-(3-bromo-5-fluorofenil)etanol.

**Ejemplo 443:** 7-[1-(6-Bromo-2-cloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina



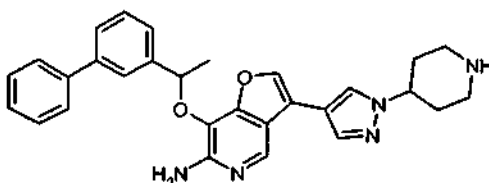
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General DD*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 534,09/536,11 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

1-(6-Bromo-2-cloro-3-fluorofenil)etanol

- 15 A una solución 1,5 M de diisopropilamida de litio en ciclohexano (4,0 ml, 1,2 eq.) en THF (5 ml), enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (4,77 mmol, 1 eq.) en THF (2 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. A continuación se añadió gota a gota una solución de acetaldehído (354,5 mg, 8,047 mmol, 1,7 eq.) en THF (1,5 ml) a -78 °C, después de lo cual la reacción se calentó lentamente a ta (durante 1,5 h). La mezcla se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se adsorbió sobre Hydromatrix y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de vidrio de 1,27 cm x 25,4 cm, eluyendo con EtOAc:heptano 5:95 → 10:90 → 1:1). Las fracciones que contenían una mezcla de dos regioisómeros. La mezcla en bruto se disolvió en MeOH (2 ml) y DMF (2 ml), se filtró a través de una jeringa, y se purificó por MDPS (separación mediante tiempos de retención UV, usando condiciones de ácido fórmico). Las fracciones del regioisómeros deseado se agruparon y se evaporaron usando SpeedVac para proporcionar el material del título deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,66 (s a, 1H), 5,57 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,8, 8,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 278,02/280,13 [MNa<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,28 min (ZQ3, polar 5 min).

- 20 *Procedimiento General JJ:* a una solución de éster de *terc*-butilo del ácido 4-[4-(7-hidroxi-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-3-il)-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxílico (Compuesto intermedio **12**) (15,0 mg, 0,0349 mmol), 1-(3-bromofenil)etanol o 1-(3-bromo-5-fluorofenil)etanol (0,105 mmol) y PPh<sub>3</sub> (18,3 mg, 0,0699 mmol) en THF (1,0 ml, 12 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (12,7 mg, 0,0629 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el THF mediante una corriente de nitrógeno, y se añadieron etanol (1,0 ml, 17 mmol) y hierro (19,5 mg, 0,349 mmol). Se añadió 1 gota de HCl ac. 12 M y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. El hierro en polvo se retiró con un agitador. La mezcla se pasó a través de SCX-2 SPE y se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol. La solución que contenía el compuesto intermedio liberado se secó al vacío y se añadieron ácido o éster borónico (0,476 mmol), carbonato potásico (9,9 mg, 0,0714.), dioxano (0,9 ml), agua (0,3 ml) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (1 mg, 0,001 mmol, 0,05 eq.). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla en bruto se pasó a través de un cartucho de tior-SPE para retirar el paladio y se extrajo con DCM y salmuera. La fase de DCM se secó al vacío y se añadió HCl 1,0 M en éter para retirar el grupo Boc en 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se pasó a través de un cartucho de SCX-2 SPE, se lavó con metanol y se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol. La solución se secó y se disolvió en DMSO para purificación MDP para obtener los compuestos finales.

**Ejemplo 444:** 7-(1-Bifenil-3-iletoxi)-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina

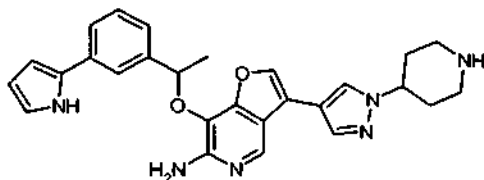




El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento *General JJ*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 480,34 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,64 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 1,77 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 2,80 (td, *J* = 12,6, 2,1 Hz, 2 H), 3,23 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 4,31-4,40 (m, 1 H), 5,98 (c, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,28-7,36 (m, 2 H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,52-7,57 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 3,5 Hz, 2 H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H).

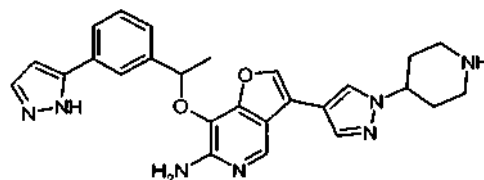
5

**Ejemplo 445: 3-(1-Piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-7-{1-[3-(1*H*-pirrol-2-il)fenil]etoxifuro[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



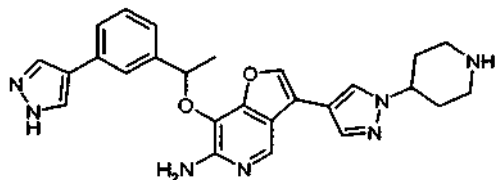
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento *General JJ*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 469,38 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,43 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

10 **Ejemplo 446: 3-(1-Piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-7-{1-[3-(2*H*-pirazol-2-il)fenil]etoxifuro[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento *General JJ*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 470,36 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,35 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

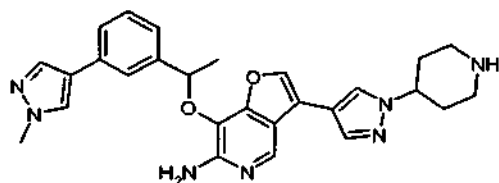
**Ejemplo 447: 3-(1-Piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-7-{1-[3-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]etoxifuro[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**



15

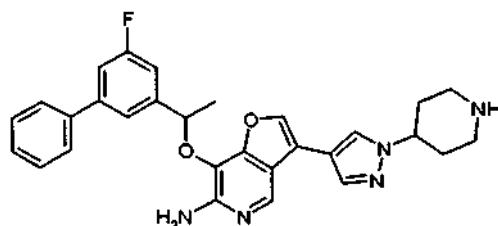
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento *General JJ*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 470,33 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,48 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 448: 7-{1-[3-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]etoxi}-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

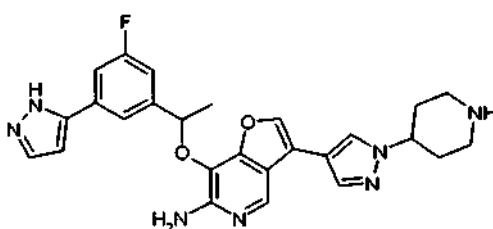


20

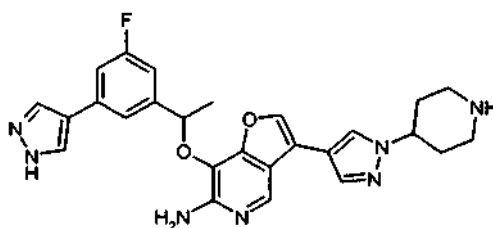
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento *General JJ*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 484,11 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,51 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 449: 7-[1-(5-Fluorobifenil-3-il)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

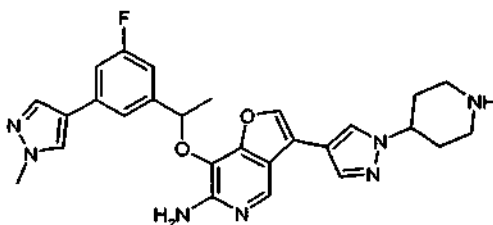
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento *General JJ*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 498,34 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,67 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

5 **Ejemplo 450: 7-[1-[3-Fluoro-5-(2H-pirazol-3-il)fenil]etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

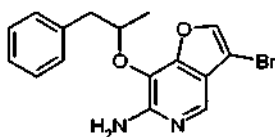
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento *General JJ*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 488,33 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,50 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

10 **Ejemplo 451: 7-[1-[3-Fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

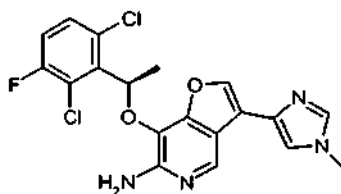
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento *General JJ*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 488,31 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,50 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

15 **Ejemplo 452: 7-[1-[3-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento *General JJ*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 502,33 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,52 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

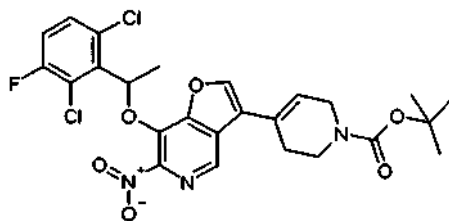
**Ejemplo 453: 3-Bromo-7-(1-metil-2-feniletoksi)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

5 Se hizo reaccionar 3-bromo-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-7-ol (Compuesto intermedio **10**) con 1-fenilpropan-2-ol racémico siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Compuesto intermedio **8**. El compuesto intermedio resultante se hizo reaccionar con hierro/HCl como se ha descrito en el Ejemplo **2** para obtener el compuesto del título. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 347,22/349,23 (100/99) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,81 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 2,93 (dd, *J* = 13,5, 6,2 Hz, 1 H), 3,10 (dd, *J* = 13,6, 6,6 Hz, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 7,13-7,21 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 4,3 Hz, 4 H), 7,70 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H).

**Ejemplo 454: 7-[(*R*)-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

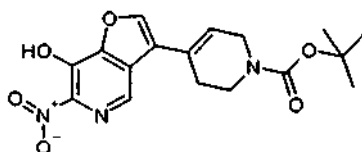
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 135, usando 1-metil-4-(tributylestannanil)-1*H*-imidazol preparado de acuerdo con el documento WO 2007/062288. MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 420,89/422,89/424,91 (100/70/12) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,44 min (polar 5 min, ZQ3).

15 **Compuesto intermedio 13: 4-(7-(1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1-(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**



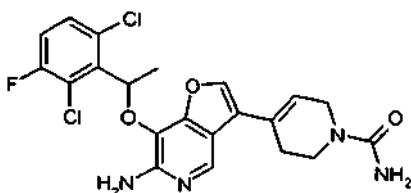
20 Una mezcla de 7-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-bromo-6-nitrofuro[3,2-c]piridina (12,6 g, 28,1 mmol), 5,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (9,56 g, 30,9 mmol) y dioxano / agua (4:1, 120 ml / 30 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml se agitó y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mg, 0,57 mmol) a la solución seguido de carbonato potásico (5,82 g, 42,19 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min. La mezcla se calentó a 90-95 °C durante 2,5 h. TLC (5 % de metanol en diclorometano) indicó que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a TA, y el disolvente se retiró en un rotavapor. Se añadieron agua (60 ml) y diclorometano (150 ml) al residuo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 60 ml). Todas las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo y diclorometano para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 1,45 (s, 9H), 1,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,45 (s a, 2H), 3,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 3,0 Hz, 2H), 6,25 (s a, 1H), 6,63 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,05 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

30

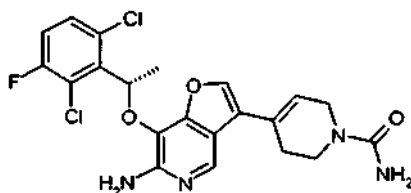
**Compuesto intermedio 14: 5,6-Dihidro-4-(7-hidroxi-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-3-il)piridin-1(2H)carboxilato de *tert*-butilo**

Una mezcla de 4-(7-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1-(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio **13**, 12,5 g, 22,7 mmol) y solución acuosa de ácido bromhídrico al 48 % se puso en un matraz de fondo redondo de tres bocas (500 ml). La mezcla resultante se calentó a 55-60 °C durante 24 h. En este momento TLC (5 % de MeOH en DCM) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se lavó varias veces con diclorometano (hasta que TLC indicó la ausencia de 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol en los lavados de DCM) y se secó en un rotavapor. El residuo [sal de bromhidrato de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-7-ol] se usó como tal en la siguiente etapa.

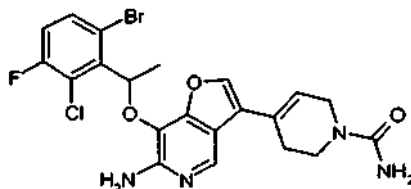
Una solución de sal de bromhidrato de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-7-ol (9,55 g, 19,9 mmol) en agua (160 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de dos bocas (1 l). Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico (7,25 g, 68,4 mmol) hasta que el pH de la suspensión alcanzó  $\approx$  9-10. La suspensión se enfrió a 5-10 °C, se añadió lentamente una solución de (Boc)<sub>2</sub>O (14,84 g, 68,06 mmol) en dioxano (150 ml) a través de un embudo del goteo, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se extrajo una alícuota y se acidificó con una solución acuosa de NaHSO<sub>4</sub> y TLC (30 % de acetato de etilo en hexano) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida a 40-50 °C. Se añadió agua al residuo y se neutralizó cuidadosamente con una solución acuosa al 20 % de NaHSO<sub>4</sub> hasta pH  $\approx$  7,5-8,5. Se recogió el precipitado y se volvió a disolver en DCM y agua, y se agitó durante 15-20 min. La fase orgánica se separó y se evaporó. El residuo se disolvió en agua, el pH se ajustó a  $\approx$  2 por adición de HCl ac. diluido, y el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 1,45 (s, 9H), 2,53 (s a, 2H), 3,70 (c, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 6,29 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

**Ejemplo 455: 4-{6-Amino-7-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida**

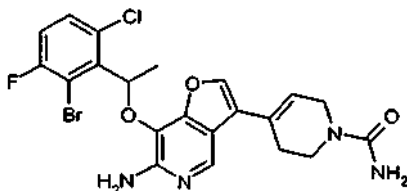
A una solución de 4-(7-hidroxi-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio **14**) (20,0 mg, 0,0553 mmol), 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol (34,7 mg, 0,166 mmol) y PPh<sub>3</sub> (43,6 mg, 0,166 mmol) en THF (1,0 ml, 12 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (22,4 mg, 0,111 mmol), y la mezcla se calentó a 40 °C durante una noche. Se evaporó el THF, y se añadieron polvo de hierro (30,9 mg, 0,553 mmol), etanol (1,5 ml, 26 mmol) y 1 gota de HCl ac. 12 M. La mezcla se agitó a 70 °C durante 20 minutos. Se retiró el hierro con un agitador. Se añadieron 5 gotas de HCl ac. 12 M, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h, se pasó a través de un cartucho de SCX-2 SPE y se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol. Este material se secó completamente al vacío durante una noche. Se añadieron trimetilsilil isocianato (11,2  $\mu$ l, 0,0830 mmol), DMF (1,0 ml, 13 mmol) y DIPEA (19,3  $\mu$ l, 0,111 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó usando el MDPS para obtener el compuesto del título. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 465,16/467,18 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> = 0,72 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,45-2,56 (m, 2 H), 3,64 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 4,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,50 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,19 (s a, 1 H).

**Ejemplo 456: 4-{6-Amino-7-[(S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 455, usando (S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol. El espectro de RMN <sup>1</sup>H y LC/MS coinciden con los del Ejemplo 455.

**Ejemplo 457: 4-{6-Amino-7-[1-(6-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida**

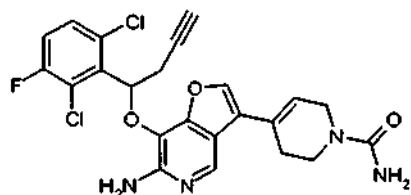
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 455, usando 1-(6-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)etanol. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 509,11/511,12 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,74 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 458: 4-{6-Amino-7-[1-(2-bromo-6-cloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida**

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 455, usando 1-(2-bromo-6-cloro-3-fluorofenil)etanol. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 509,17/511,15/513,16 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,73 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

1-(2-Bromo-6-cloro-3-fluorofenil)etanol

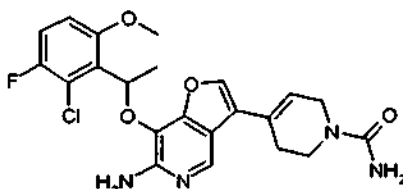
20 Partiendo de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno, se siguió el procedimiento para 1-(6-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)etanol, excepto en que la cromatografía en columna requirió un sistema de disolvente menos polar para la elución del producto (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:heptano 3:1 → 1:0 → EtOAc puro). Además, también se requirió purificación por TLC preparativa para obtener el producto puro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,98 (s a, 1H), 5,59 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,7, 4,9 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 275,99/277,96 [MNa<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3,23 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 459: 4-(6-Amino-7-[[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)but-3-in-1-il]oxi]furo[3,2-c]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida**

25

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 455, usando 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)but-3-in-1-ol. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 489,20/491,18 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,73 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

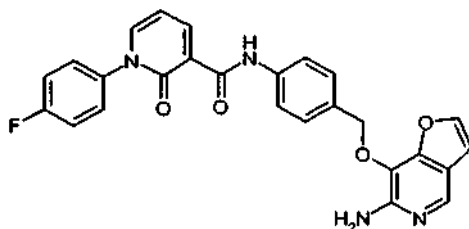
**Ejemplo 460: 4-{6-Amino-7-[1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida**



5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 455, usando 1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etanol. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 509,17/511,15 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 461: [4-(6-Aminofuro[3,2-c]piridin-7-iloximetil)fenil]amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**



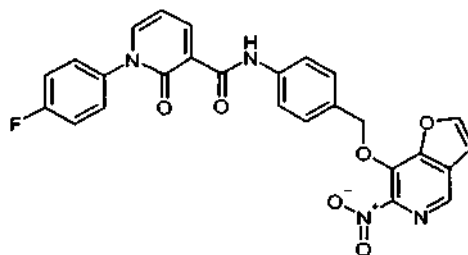
10

Una mezcla de [4-(6-nitrofuro[3,2-c]piridin-7-iloximetil)fenil]amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (13,8 mg, 0,0248 mmol), polvo de hierro (62 mg, 1,1 mmol), EtOH (1,5 ml), 1,2-dicloroetano (1,5 ml), y NH<sub>4</sub>Cl saturado (0,3 ml) se calentó a 75 °C durante 30 min. Después de ese período, el disolvente se retiró, y a continuación se disolvió en DMSO para purificación por HPLC Gilson. Proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,55 (s a, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6,60 (dd, *J* = 6,8 y 7,2 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,24-7,29 (m, 2 H), 7,38-7,43 (m, 4 H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 2,0 y 6,8 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J* = 2,0 y 6,4 Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,75 (dd, *J* = 2,0 y 6,8 Hz, 1 H), 11,85 (s a, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 471,05 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,60 min (polar 5 min, ZQ3).

15

20

**[4-(6-Nitrofuro[3,2-c]piridin-7-iloximetil)fenil]amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**



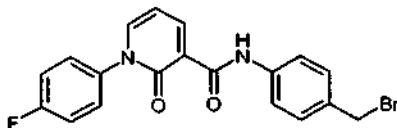
25

A una suspensión en DMF (1,5 ml) de NaH (11,0 mg, suspensión al 60 % en aceite, 0,275 mmol), que se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota la solución en DMF (1,5 ml) de 6-nitrofuro[3,2-c]piridin-7-ol (Compuesto intermedio 7) (45,1 mg, 0,248 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y a continuación la temperatura se aumentó a *ta* y se agitó a *ta* durante 30 min. A continuación esta mezcla de reacción se añadió gota a gota a la suspensión en DMF (4 ml) de (4-bromometilfenil)-amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,248 mmol) a *ta* en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla combinada se agitó a *ta* durante 1 h. Después de ese período, la mezcla de reacción se vertió en agua. El sólido se retiró por filtración y se lavó con agua para obtener un sólido de color beige. Se trituró con EtOAc (4 ml). El sólido se retiró por filtración y las aguas madres se purificaron por TLC eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM 2 veces para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,58 (s, 2 H), 6,59 (dd, *J* = 6,8 y 7,2 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,23-7,29 (m, 2 H), 7,38-7,45 (m, 4 H), 7,60 (dd, *J* = 2,0 y 4,8 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J* = 2,4 y 6,8 Hz, 2 H), 7,88 (d, *J* = 2,0, 1 H), 8,44 (s, 1H), 8,73 (dd, *J* = 2,4 y 6,8 Hz, 1 H), 11,84 (s a, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 500,99 [MH<sup>+</sup>].

30

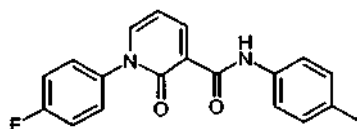
HPLC:  $t_R = 3,58$  min (polar 5 min, ZQ3).

**(4-Bromo-metilfenil)amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**



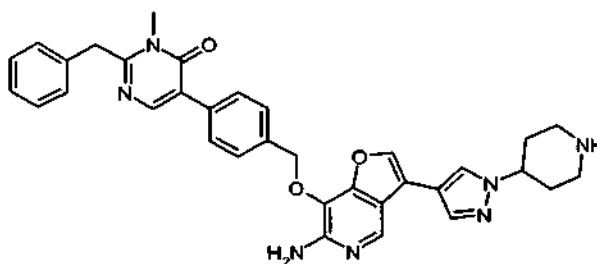
5 Una mezcla de *p*-tolilamida del ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (183 mg, 0,482 mmol), NBS (108 mg, 0,603 mmol) y 2,2'-azo-*bis*-isobutironitrilo (8,08 mg, 0,0482 mmol) en tetracloruro de carbono (5 ml, 50 mmol) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Después de ese período, la mezcla se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color beige que se usó para reacción adicional sin purificación. MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  400,92/402,96 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 3,66$  min (polar 5 min, ZQ3).

***p*-Tolilamida del ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

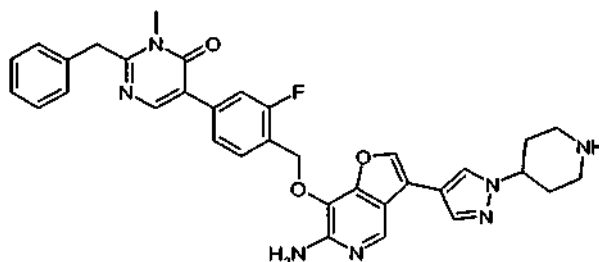


10 Se añadió TBTU (276 mg, 0,851 mmol) a una mezcla de ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (147 mg, 0,567 mmol), *p*-toluidina (73,7 mg, 0,681 mmol) y trietilamina (120  $\mu$ l, 0,851 mmol) en DMF (3 ml) a ta. La mezcla combinada se agitó a ta durante 16 h. Después de ese período, el disolvente se retiró para obtener un sólido de color negro (500 mg). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15 g) eluyendo con 40 % (100 ml), 50 % (100 ml), 60 % (100 ml) y 70 % (100 ml) de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2,31$  (s, 3 H), 6,58 (dd,  $J = 6,8$  y 7,2 Hz, 1 H), 7,13 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,23-7,29 (m, 2 H), 7,38-7,42 (m, 2 H), 7,56-7,63 (m, 3 H), 8,74 (dd,  $J = 2,0$  y 6,8 Hz, 1 H), 11,69 (s a, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  323,09 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 3,69$  min (polar 5 min, ZQ3).

20 **Ejemplo 462: 5-[4-[6-Amino-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-7-iloximetil]-fenil]-2-bencil-3-metil-3*H*-pirimidin-4-ona**

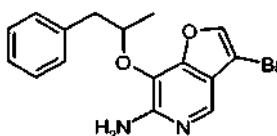


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 2,25$ -2,40 (m, 4 H), 3,17-3,27 (m, 2 H), 3,55-3,62 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,18 (s, 2 H), 4,61 (td,  $J = 9,5$ , 4,0 Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 7,27-7,39 (m, 5 H), 7,54 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,66 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,89 (d,  $J = 1,8$  Hz, 2 H), 8,12 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  588,17 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,15$  min (ZQ3, polar 5 min).

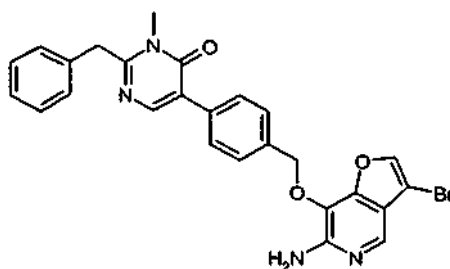
**Ejemplo 463: 5-[4-[6-Amino-3-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-furo[3,2-*c*]piridin-7-iloximetil]-3-fluorofenil]-2-bencil-3-metil-3*H*-pirimidin-4-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,26-2,39 (m, 4 H), 3,16-3,25 (m, 2 H), 3,53-3,61 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,17 (s, 2 H), 4,60 (dt, *J* = 9,9, 4,9 Hz, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 7,26-7,37 (m, 5 H), 7,45-7,49 (m, 1 H), 7,51-7,59 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 606,13 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,19 min (ZQ3, polar 5 min).

10 *Procedimiento General KK*: a una mezcla de 3-bromo-6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-7-ol o 6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-7-ol (0,056 mmol), alcohol (0,11 mmol), PPh<sub>3</sub> (43,7 mg, 0,166 mmol) y THF (1,0 ml, 12 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (22,4 mg, 0,111 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el THF. Se añadieron hierro en polvo (4,31 mg, 0,0772 mmol), etanol (1,0 ml, 17 mmol) y 1 gota de HCl ac. 12 M en H<sub>2</sub>O (20 μl). La mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla se pasó a través de SCX-2 SPE, se lavó con metanol y se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol. El disolvente se secó y se disolvió en DMSO para purificación MDP.

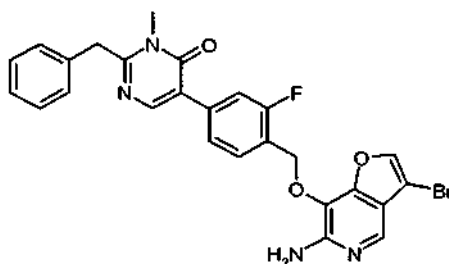
**15 Ejemplo 464: 3-Bromo-7-(1-metil-2-feniletoksi)furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General KK*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 347,22/349,23 (100/99) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,81 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 2,93 (dd, *J* = 13,5, 6,2 Hz, 1 H), 3,10 (dd, *J* = 13,6, 6,6 Hz, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 7,13-7,21 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 4,3 Hz, 4 H), 7,70 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H).

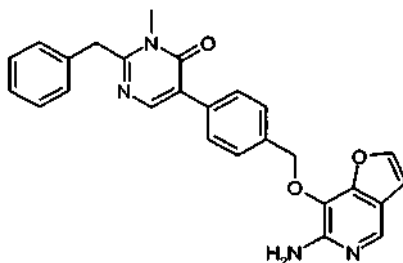
**Ejemplo 465: 5-[4-(6-Amino-3-bromofuro[3,2-*c*]piridin-7-iloximetil)fenil]-2-bencil-3-metil-3*H*-pirimidin-4-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General KK*. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 517,17/519,18 (92/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 0,69 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

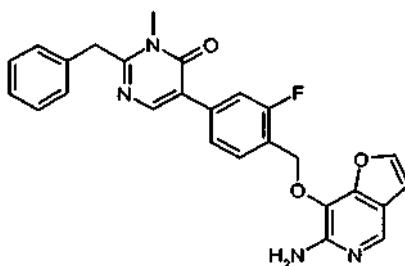


**Ejemplo 466: 5-[4-(6-Amino-3-bromofuro[3,2-c]piridin-7-iloximetil)-3-fluorofenil]-2-bencil-3-metil-3H-pirimidin-4-ona**

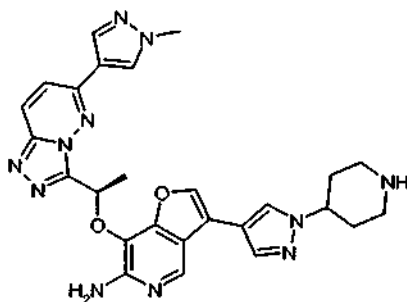
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General KK*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  535,15/537,13 (95/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,74 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 467: 5-[4-(6-Aminofuro[3,2-c]piridin-7-iloximetil)fenil]-2-bencil-3-metil-3H-pirimidin-4-ona**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General KK*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  439,36 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,53 min (UPLC-ACQUITY, analítica). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 3,65 (s, 3 H), 4,18 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 6,79 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1 H), 7,33 (m, 5 H), 7,53 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2 H), 7,61-7,70 (m, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).

**Ejemplo 468: 5-[4-(6-Aminofuro[3,2-c]piridin-7-iloximetil)-3-fluorofenil]-2-bencil-3-metil-3H-pirimidin-4-ona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General KK*. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  457,33 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R$  = 0,55 min (UPLC-ACQUITY, analítica).

**Ejemplo 469: 7-((1*R*)-1-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]etoxi)-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**

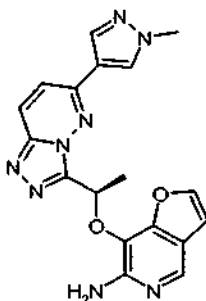
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,27-2,42 (m, 4 H), 3,20-3,26 (m, 2 H), 3,59 (d, *J* = 13,4 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,57-4,60 (m, 1 H), 6,34 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,83 (s, 2 H), 8,04 (d, *J* = 5,3 Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 526,17 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,96 min (ZQ3, polar 5 min).

**(*S*)-1-[6-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]etanol**

10 Una mezcla de (*S*)-1-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etanol (30,0 mg, 0,151 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (62,8 mg, 0,302 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg, 0,02 mmol), carbonato potásico (62,6 mg, 0,453 mmol) y dioxano:agua 4:1 (5 ml) se calentó a 85 °C durante 1 h. El disolvente orgánico se retiró al vacío, y el material se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM. La fase orgánica se cargó en seco sobre gel de sílice, y el material se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 10 % de MeOH / DCM. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 245,08 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,00 min (ZQ3, polar 5 min).

**(*S*)-1-(6-Cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etanol**

20 Una mezcla de 3-cloro-6-hidrazinopiridazina (1,44 g, 9,96 mmol), ácido (*S*)-2-hidroxiopropanoico (1,06 g, 10 mmol, es decir, ácido L-láctico, 85 % en agua) y *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (2,37 g, 12,4 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante una noche. Se formó aceite en el fondo del matraz. Los datos de LC-MS de este aceite mostraron que se había formado el producto deseado. Se retiró el tolueno, y residuo de aceite se suspendió en agua (10 ml), y a continuación se basificó con NaOH ac. 3 N a pH = 10. Esta solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ES<sup>+</sup>): 199/201 (3/1) [MH<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, -OH), 5,51 (m, 1 H), 7,15 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H).

**Ejemplo 470: 7-((1*R*)-1-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**

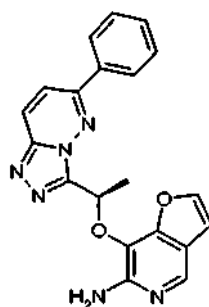
30 Una mezcla de 7-((*R*)-1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (15,0 mg, 0,045 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (18,9 mg, 0,091 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg, 0,004 mmol), carbonato potásico (18,8 mg, 0,136 mmol) y dioxano:agua 4:1 (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. La solución se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío, se volvió a disolver en MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 3,96 (s, 3 H),

6,33 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 6,76 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,56 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,63 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,13 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  377,11 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 1,95$  min (ZQ3, polar 5 min).

7-[(1*R*)-1-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina

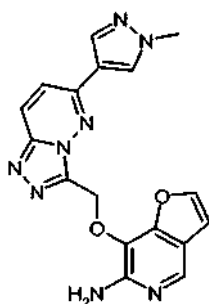
- 5 A una mezcla de 6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-7-ol (50,0 mg, 0,278 mmol), (*S*)-1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-etanol (110 mg, 0,555 mmol), trifenilfosfina (191 mg, 1,11 mmol) y THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a ta se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,219 ml, 1,11 mmol) gota a gota. La solución se calentó a 40 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío, y se añadieron EtOH (20 ml), polvo de hierro (200 mg, 3 mmol) y HCl conc. (8 gotas). La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h. El material se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja oscuro, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  331,02 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 1,92$  min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 471: 7-[(1*R*)-1-(6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**



- 15 Una mezcla de 7-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-ilmetoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (15,0 mg, 0,047 mmol), ácido fenilborónico (11,5 mg, 0,095 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg, 0,004 mmol), carbonato potásico (19,6 mg, 0,142 mmol) y dioxano : agua 4:1 (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. La solución se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío, se volvió a disolver en MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contienen el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 5,94$  (s, 2 H), 6,78 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,52-7,60 (m, 4 H), 7,94-8,00 (m, 4 H), 8,32 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  359,04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2,21$  min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 472: 7-[[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]metoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**



- 25 Una mezcla de 7-[(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)metoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina (15,0 mg, 0,047 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (19,7 mg, 0,095 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg, 0,004 mmol), carbonato potásico (19,6 mg, 0,142 mmol) y dioxano:agua 4:1 (2 ml) se sometió a microondas a 100 °C durante 30 min. La solución se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío, se volvió a disolver en MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  363,06 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 1,89$  min (ZQ3, polar 5 min).

7-[(6-Cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)metoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina

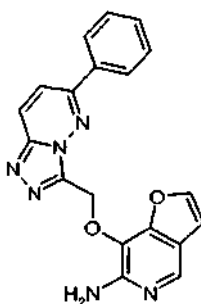
- 35 A una mezcla de 6-nitrofuro[3,2-*c*]piridin-7-ol (50,0 mg, 0,278 mmol), (6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)metanol (102 mg, 0,555 mmol), trifenilfosfina (191 mg, 1,11 mmol) y THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a ta se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,219 ml, 1,11 mmol). La solución se calentó a 40 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío, y se añadieron EtOH (20 ml), polvo de hierro (200 mg, 3 mmol) y HCl conc. (8

gotas). La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h. El material se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja oscuro, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 317,02 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,83 min (ZQ3, polar 5 min).

5 **(6-Cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)metanol**

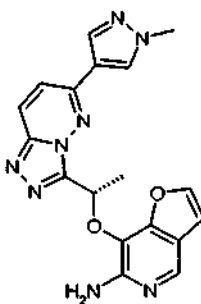
Una mezcla de 3-cloro-6-hidrazinopiridazina (1,44 g, 9,96 mmol), ácido glicólico (0,76 g, 10 mmol) y *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (2,37 g, 12,4 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante una noche. Se formó aceite en el fondo del matraz. Los datos de LC-MS de este aceite mostraron que se había formado el producto deseado. Se retiró por decantación el tolueno, y el residuo de aceite se suspendió en agua (10 ml), a continuación se basificó con NaOH ac. 3 N a pH = 10, se recogió el sólido de color blanquecino resultante, y se secó para obtener el compuesto del título. LC-MS (ES<sup>+</sup>): 185/187 (3/1) [MH<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,96 (s a, 1H, -OH), 5,25 (s, 2H), 7,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H).

**Ejemplo 473: 7-[(6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)metoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**



15 Una mezcla de 7-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-ilmetoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (15,0 mg, 0,047 mmol), ácido fenilborónico (11,5 mg, 0,095 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg, 0,004 mmol), carbonato potásico (19,6 mg, 0,142 mmol) y dioxano: agua 4:1 (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. La solución se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío, se volvió a disolver en MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 5,94 (s, 2 H), 6,78 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,52-7,60 (m, 4 H), 7,94-8,00 (m, 4 H), 8,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 359,04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,21 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 474: 7-[(1*S*)-1-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-amina**



25 Una mezcla de 7-[(*S*)-1-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etoxi]furo[3,2-*c*]piridin-6-ilamina (15,0 mg, 0,045 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (18,9 mg, 0,091 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg, 0,004 mmol), carbonato potásico (18,8 mg, 0,136 mmol) y dioxano:agua 4:1 (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. La solución se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío, se volvió a disolver en MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 6,47 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 377,04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,95 min (ZQ3, polar 5 min).

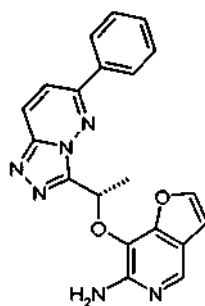
## 7-[(1S)-1-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-amina

A una mezcla de 6-nitrofuro[3,2-c]piridin-7-ol (50,0 mg, 0,278 mmol), (*R*)-1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etanol (110 mg, 0,555 mmol), trifetilfosfina (191 mg, 1,11 mmol) y THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a ta se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,219 ml, 1,11 mmol). La solución se calentó a 40 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío, y se añadieron EtOH (20 ml), polvo de hierro (200 mg, 3 mmol) y HCl conc. (8 gotas). La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h. El material se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja oscuro, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 331,04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1,93 min (ZQ3, polar 5 min).

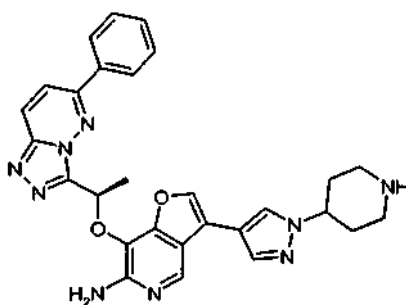
10 (*R*)-1-(6-Cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etanol

Una mezcla de 3-cloro-6-hidrazinopiridazina (1,44 g, 9,96 mmol), ácido (*R*)-2-hidroxiopropanoico (0,90 g, 10 mmol, es decir, ácido D-láctico) y *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (2,37 g, 12,4 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante una noche. Se formó aceite en el fondo del matraz. Los datos de LC-MS de este aceite mostraron que se había formado el producto deseado. Se retiró el tolueno, y el residuo de aceite se suspendió en agua (10 ml), y a continuación se basificó con NaOH ac. 3 N a pH = 10. Esta solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ES<sup>+</sup>): 199/201 (3/1) [MH<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, -OH), 5,51 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H).

## 20 Ejemplo 475: 7-[(1S)-1-(6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-amina



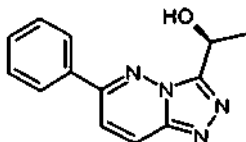
Una mezcla de 7-[(*S*)-1-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etoxi]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (15,0 mg, 0,045 mmol), ácido fenilborónico (11,1 mg, 0,091 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg, 0,004 mmol), carbonato potásico (18,8 mg, 0,136 mmol) y dioxano:agua 4:1 (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. La solución se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío, se volvió a disolver en MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 6,55 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,48-7,56 (m, 3 H), 7,59 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,80-7,85 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 373,09 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,28 min (ZQ3, polar 5 min).

Ejemplo 476: 7-[(1*R*)-1-(6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etoxi]-3-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]furo[3,2-c]piridin-6-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,26-2,40 (m, 4H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,59 (dt, *J* = 13,1, 3,4 Hz, 2H), 4,59 (tt, *J* = 10,0, 4,9 Hz, 1H), 6,42 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,77-7,80 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,39 (s a, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 522,13 (37) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 2,11 min

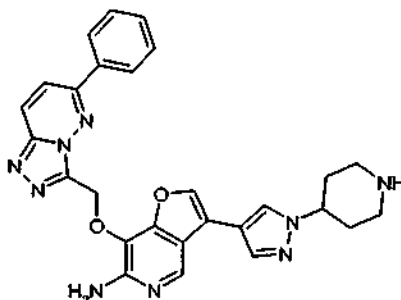
(ZQ3, polar 5 min).

**(1S)-1-(6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etanol**



5 Una suspensión de (1S)-1-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etanol (0,289 mmol, 1 eq.), ácido fenilborónico (0,650 mmol, 2,3 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45,9 mg, 0,0397 mmol, 14 % en moles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132,0 mg, 0,9551 mmol, 3,3 eq.) en una proporción 4:1 de dioxano (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se evacuó y se cargó con nitrógeno varias veces. A continuación, la muestra de reacción se calentó convencionalmente a 85 °C durante 1 h. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O y se realizó un procesamiento acuoso convencional. El material en bruto se purificó por pTLC [Siliciclo, 1000 μM, placa de 20 x 20], que requirió dos revelados en un sistema de disolvente de 3 % de MeOH en EtOAc. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 3,00 (s a, 1H), 5,64 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 7,53-7,61 (m, 3H), 7,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 8,25 (d, J = 9,9 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 241,08 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,51 min (ZQ3, polar 5 min).

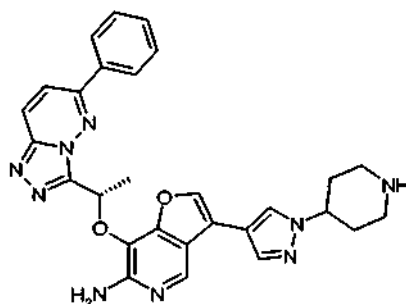
**Ejemplo 477: 7-[(6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi]-3-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]furo[3,2-c]piridin-6-amina**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el *Procedimiento General AA*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,24-2,42 (m, 4H), 3,23 (t a, J = 10,5 Hz, 2H), 3,59 (d a, J = 12,6 Hz, 2H), 4,53-4,65 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,36-7,55 (m, 3H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,57 (s a, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 508,11 (62) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,05 min (ZQ3, polar 5 min).

20 **(6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol**

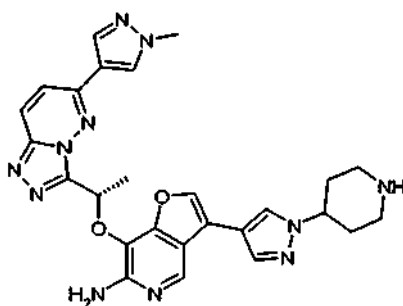
25 Una suspensión de (6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol (0,289 mmol, 1 eq.), ácido fenilborónico (0,665 mmol, 2,3 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45,9 mg, 0,0405 mmol, 14 % en moles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 mg, 0,955 mmol, 3,3 eq.) en una proporción 4:1 de dioxano (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se evacuó y se cargó con nitrógeno varias veces. A continuación la muestra de reacción se calentó convencionalmente a 85 °C durante 1 h. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O y se realizó un procesamiento acuoso convencional. El material en bruto se purificó por pTLC [Siliciclo, 1000 μM, placa de 20 x 20], que requirió dos revelados en un sistema de disolvente de 3 % de MeOH en EtOAc. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,69 (s a, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,56-7,60 (m, 3H), 7,64 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 8,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 227,08 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,42 min (ZQ3, polar 5 min).

**Ejemplo 478: 7-[(1S)-1-(6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etoxi]-3-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]furo[3,2-c]piridin-6-amina**

Una suspensión de 7-[(S)-1-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (0,289 mmol, 1 eq.), ácido fenilborónico (0,507 mmol, 2,7 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (83,6 mg, 0,0723 mmol, 25 % en moles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200,4 mg, 1,45 mmol, 5,0 eq.) en una proporción 4:1 de dioxano (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se evacuó y se cargó con nitrógeno varias veces. A continuación la muestra reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 0,5 h. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O y se realizó un procesamiento acuoso convencional. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna SCX y HPLC proporcionando el compuesto del título en forma de la sal de diformiato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,24-2,40 (m, 4H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,59 (dt, J = 12,8, 3,3 Hz, 2H), 4,59 (dddd, J = 10,0, 5,1, 4,9 Hz, 1H), 6,42 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 7,38-7,50 (m, 3H), 7,73-7,83 (m, 4H), 7,88 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,35 (s a, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 522,20 (20) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2,12 min (ZQ3, polar 5 min).

**7-[(S)-1-(6-Cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina**

A una mezcla de éster de *tert*-butilo del ácido 4-[4-(7-hidroxi-6-nitrofuro[3,2-c]piridin-3-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxílico (50,0 mg, 0,116 mmol), (*R*)-1-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etanol (46,2 mg, 0,233 mmol), trifetilfosfina (122 mg, 0,466 mmol) y THF (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a ta se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,09 ml, 0,466 mmol). La solución se calentó a 40 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y se añadieron EtOH (8 ml), polvo de hierro (60 mg, 1 mmol) y HCl conc. (8 gotas). La mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h. El material se cargó en un cartucho de SCX, se lavó con MeOH y se expulsó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja oscuro, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Ejemplo 479: 7-[(1S)-1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]etoxi]-3-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]furo[3,2-c]piridin-6-amina**

Una suspensión de 7-[(S)-1-(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina (0,289 mmol, 1 eq.), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,507 mmol, 2,7 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (66,8 mg, 0,0578 mmol, 20 % en moles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mg, 1,45 mmol, 5,0 eq.) en una proporción 4:1 de dioxano (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se evacuó y se cargó con nitrógeno varias veces. A continuación la muestra de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 0,5 h. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O y se realizó un procesamiento acuoso convencional. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna SCX y HPLC proporcionando el compuesto del título en forma de la sal de diformiato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,25-2,40 (m, 4H), 3,18-3,28 (ddd, J = 12,9, 11,6, 3,8 Hz, 2H), 3,59 (dt, J = 13,3, 3,3 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,60 (dddd, J = 10,0, 4,9, 4,8 Hz, 1H), 6,34 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,34 (s a, 4H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 526,17 (20) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1,94 min (ZQ3, polar 5 min).

## COMPOSICIONES

En algunas realizaciones, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulado con o sin uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la vía más adecuada dependerá en cualquier caso del huésped particular, y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que el ingrediente activo se va a administrar. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de Farmacia.

- 15 En la práctica, los compuestos representados por la Fórmula I, o un profármaco, o un metabolito, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención se pueden combinar como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas de preparación de compuestos convencionales. El vehículo puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de presentación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar en forma de unidades discretas adecuadas para la administración oral tales como cápsulas, obleas o comprimidos conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo cada una. Además, las composiciones se pueden presentar en forma de un polvo, en forma de gránulos, en forma de una solución, en forma de una suspensión en un líquido acuoso, en forma de un líquido no acuoso, en forma de una emulsión de aceite en agua, o en forma de una emulsión líquida de agua con aceite. Además de las formas de dosificación habituales expuestas anteriormente, el compuesto representado por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar mediante medios y/o dispositivos de suministro de liberación controlada. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos de Farmacia. En general, tales procedimientos incluyen una etapa de poner en contacto el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mediante mezcla uniforme e íntima del principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. A continuación se puede dar la forma conveniente al producto para la presentación deseada.

- 20 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos distintos.

- 25 Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral en seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, preparado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria contendrán generalmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g del principio activo, habitualmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg.

## 40 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de quinasas. En particular, los compuestos son eficaces como inhibidores de al menos una de Axl, Abl, Aurora-A, Aurora-B, Blk, c-Raf, cSRC, EphA2, Src, PRK2, FGFR3, Flt3, Lck, Mek1, PDK-1, GSK3 $\beta$ , EGFR, p70S6K, BMX, SGK, CaMKII, Tie-2, IGF-1R, Ron, Met, KDR, PAK1, PAK2, o TAK1.

- 45 Los compuestos de Fórmula I inhiben la actividad de enzimas tirosina quinasas en animales, incluyendo seres humanos, y son útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades y afecciones. En particular, los compuestos que se desvelan en el presente documento son inhibidores de tales quinasas, en particular, pero sin limitarse a, las anteriores y se pueden usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como, pero sin limitarse a, cáncer. Los compuestos que se desvelan el presente documento también son útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades y afecciones en las que está implicada la EMT, por ejemplo, el tratamiento de afecciones caracterizadas por una desregulación de EMT. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere además a un procedimiento para el tratamiento de un paciente que tiene una afección que está mediada por la actividad de proteína quinasa mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica mencionada anteriormente.

Los compuestos de Fórmula I inhiben la actividad de enzimas tirosina quinasas en animales, incluyendo seres humanos, y son útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades y afecciones. En particular, los



compuestos que se desvelan en el presente documento son inhibidores de quinasas, en particular, pero sin limitarse a, las que se han indicado anteriormente y se pueden usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como, pero sin limitarse a, cáncer. Dado que se ha mostrado que las quinasas MET y RON desempeñan un papel en los procesos de EMT, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades y afecciones en las que está implicada la EMT, por ejemplo, el tratamiento de afecciones caracterizadas por una desregulación de EMT.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal de Fórmula I exhibe inhibición de c-Met en un ensayo celular con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 50 nM o inferior, aproximadamente 200 nM o inferior, o aproximadamente 500 nM o inferior.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal de Fórmula I exhibe inhibición de Ron en un ensayo celular con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 200 nM o inferior, aproximadamente 500 nM o inferior, o aproximadamente 1  $\mu$ M o inferior.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal de Fórmula I exhibe inhibición de c-Met en un ensayo celular seleccionado entre los anteriores e inhibición de Ron en un ensayo celular con un valor de  $CI_{50}$  seleccionado entre los anteriores.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal de Fórmula I exhibe inhibición de c-Met en un ensayo celular con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 200 nM o inferior e inhibición de Ron en un ensayo celular con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 500 nM o inferior, y que es aproximadamente 10 veces o más selectivo para c-Met que para KDR.

La eficacia de los Ejemplos de la invención, los compuestos de Fórmula (I), como inhibidores de enzimas tirosina quinasas se demostró y se confirmó mediante un determinado número de ensayos farmacológicos *in vitro*. Los siguientes ensayos y sus procedimientos respectivos se pueden realizar con los compuestos de acuerdo con la invención. La actividad que poseen los compuestos de Fórmula I se puede demostrar *in vivo*.

Un experto en la materia entenderá que se pueden usar diversos formatos de ensayo para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, se usó la tecnología AlphaScreen (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificada) con las quinasas que se describen a continuación. Se incluyen en el texto las concentraciones de ATP de ensayo para quinasas individuales.

KDR (humana) - ATP 100  $\mu$ M: se añadieron 9  $\mu$ l de la mezcla de reacción que contiene ATP en la concentración deseada, poli(Glu,Tyr) biotinilada (84ng/ml) y vanadato 0,334 mM en tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH = 7,4),  $MgCl_2$  12,5 mM y 1 % de glicerol) a un pocillo de una placa de 384 pocillos junto con 1  $\mu$ l de compuesto (o control del vehículo, habitualmente DMSO). La concentración de DMSO se controla en una concentración de un 1 %. Se diluye KDR a la concentración optimizada (optimizada en base lote a lote) en un tampón de dilución de enzima (HEPES 50 mM pH = 7,4,  $MgCl_2$  12,5 mM y 1 % de glicerol, 0,03 % de Brij35 y EGTA 0,3 mM). A continuación se añaden 5  $\mu$ l de esta solución al pocillo, y la mezcla completa de reacción se incuba durante 60 min a TA. Se añaden a los pocillos, con luz tenue, 5  $\mu$ l de perlas de donador y aceptor PT66 (diluidas 1:200 a partir de la provisión del fabricante en un tampón Tris HCl 25 mM (pH = 7,5), NaCl 200 mM, EDTA 100 mM, 0,3 % de BSA). A continuación se incuban las placas durante 4h y se leen un lector de placas AlphaQuest.

IGF-1 R (humana) - ATP 100  $\mu$ M: se añadieron a un pocillo de una placa de 384 pocillos 9  $\mu$ l de la mezcla de reacción que contiene ATP en la concentración deseada, poli(Glu,Tyr) biotinilada (84ng/ml) y vanadato 0,334 mM en tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH = 7,4),  $MgCl_2$  12,5 mM y 1 % de glicerol) junto con 1  $\mu$ l de compuesto (o control del vehículo, habitualmente DMSO). La concentración de DMSO se controla en una concentración de un 1 %. Se diluye IGF-1R a la concentración optimizada (optimizada en base lote a lote) en un tampón de dilución de enzima (HEPES 50 mM pH = 7,4,  $MgCl_2$  12,5 mM y 1 % de glicerol, 0,03 % de Brij35, EGTA 0,3 mM, DTT 6 mM, y 0,003 % de BSA). A continuación se añaden 5  $\mu$ l de esta solución al pocillo, y la mezcla completa de reacción se incuba durante 60 min a TA. Se añaden a los pocillos, con luz tenue, 5  $\mu$ l de perlas de donador y aceptor PT66 (diluidas 1:200 a partir de la provisión del fabricante en un tampón Tris HCl 25 mM (pH = 7,5), NaCl 200 mM, EDTA 100 mM, 0,3 % de BSA). A continuación se incuban las placas durante 4h y se leen un lector de placas AlphaQuest.

RON (humana) -  $K_m$  de ATP: el ensayo de RON se realiza en un ensayo de 384 pocillos que contiene 200 ng/ $\mu$ l de poli(Glu,Tyr) biotinilada, vanadato 0,334 mM, y la concentración deseada de ATP optimizada para la enzima en tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH = 7,4),  $MgCl_2$  12,5 mM y 1 % de glicerol). Se añade el compuesto deseado en una concentración final de un 1 % en DMSO siendo el control de vehículo DMSO solo. Se diluye RON a la concentración optimizada (en base lote a lote) en un tampón de dilución de enzima (HEPES 50 mM pH = 7,4,  $MgCl_2$  12,5 mM y 1 % de glicerol, 0,03 % de Brij35, EGTA 0,3 mM, DTT 1 mM, y 0,003 % de BSA). Se añade la enzima para iniciar la reacción y se incuba durante 30 min a TA. Se añaden a los pocillos, con luz tenue, la cantidad apropiada de perlas de donador y aceptor PT66 (diluidas 1:260 a partir de la provisión del fabricante en un tampón Tris HCl 25 mM (pH = 7,5), NaCl 200 mM, EDTA 100 mM, 0,3 % de BSA). Las placas, incubadas durante 1 h, se leen en un lector de placas AlphaQuest.

5 MET (humana) -  $K_m$  de ATP: el ensayo de MET se realiza en un ensayo de 384 pocillos que contiene 200 ng/ $\mu$ l de poli(Glu,Tyr) biotinilada, vanadato 0,334 mM, y la concentración deseada de ATP optimizada para la enzima en tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH = 7,4),  $MgCl_2$  5 mM,  $MnCl_2$  5 mM y 1 % de glicerol). Se añade el compuesto deseado en una concentración final de un 1 % en DMSO siendo el control de vehículo DMSO solo. Se diluye MET a la concentración optimizada (optimizada en base lote a lote) en un tampón de dilución de enzima (Tris 50 mM pH = 7,4, 1 % de glicerol, 0,03 % de Brij35, EGTA 0,24 mM, DTT 1 mM, y 0,003 % de BSA). Se añade la enzima para iniciar la reacción y se incuba durante 60 min a TA. Se añaden a los pocillos, con luz tenue, la cantidad apropiada de perlas de donador y aceptor PT66 (diluidas 1:260 a partir de la provisión del fabricante en un tampón Tris HCl 25 mM (pH = 7,5), NaCl 400 mM, EDTA 100 mM, 0,3 % de BSA). Las placas, incubadas durante 1 h, se leen en un lector de placas AlphaQuest.

10 Las actividades de los compuestos de la presente invención frente a las quinasas para las que no se han descrito ensayos anteriormente se determinaron en Invitrogen usando el servicio SelectScreen™ Kinase Profiling.

15 Las actividades de los compuestos ejemplares de la presente invención se muestran en la TABLA 1. El Nº de Ejemplo de la Tabla 1 corresponde con el número de ejemplo del compuesto en la selección anterior de ejemplos de trabajo. Las actividades bioquímicas de los compuestos ejemplares de la presente invención que se determinaron usando los ensayos que se describen en el presente documento se muestran en la TABLA 1: A,  $Cl_{50} \leq 0,5 \mu M$ ; B,  $0,5 \mu M < Cl_{50} \leq 5 \mu M$ ; C,  $5 \mu M < Cl_{50} \leq 20 \mu M$ ; D,  $Cl_{50} > 20 \mu M$ ; NT, no ensayado.

TABLA 1

Nº de Ejemplo	$Cl_{50}$ bioquímico de RON	$Cl_{50}$ bioquímico de Met	Nº de Ejemplo	$Cl_{50}$ bioquímico de RON	$Cl_{50}$ bioquímico de Met
2	C	B	241	A	A
3	B	B	242	A	A
4	B	B	243	C	B
5	A	A	244	B	B
6	B	A	245	B	B
8	B	A	246	C	B
9	A	A	247	C	B
10	A	A	248	C	B
11	B	B	249	B	B
12	B	A	250	A	A
13	A	A	251	A	A
14	B	A	252	A	A
15	B	B	253	A	A
16	B	B	254	A	A
17	A	A	255	A	A
18	A	A	256	B	A
19	B	B	257	B	A
20	A	A	258	NT	NT
21	A	A	259	NT	NT
22	A	A	260	B	B
23	B	B	261	B	A
24	A	A	262	A	A
25	B	A	263	A	A
26	B	B	264	C	A
27	A	A	265	A	B
28	B	B	266	B	B

(continuación)

Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met	Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met
29	A	A	267	A	B
30	B	B	268	B	B
31	B	B	269	B	B
32	B	B	270	B	A
33	A	A	271	NT	NT
34	A	A	272	B	B
35	B	A	273	B	B
36	A	A	274	B	B
37	A	A	275	B	B
38	A	A	276	B	B
39	B	A	277	B	B
40	A	A	278	B	A
41	A	A	279	NT	NT
42	A	A	280	C	B
43	A	A	281	B	A
44	A	A	282	C	B
45	A	A	283	B	B
46	B	A	284	B	B
47	B	B	285	B	B
48	B	A	286	B	B
49	B	B	287	B	B
50	B	B	288	B	B
51	B	B	289	B	B
52	B	B	290	B	B
53	B	B	291	B	B
54	B	B	292	B	B
55	B	A	293	A	A
56	B	B	294	A	A
57	B	B	295	B	B
58	B	B	296	B	B
59	B	B	297	B	B
60	C	B	298	B	A
61	B	B	299	B	B
62	B	B	300	B	B
63	B	B	301	B	B
64	B	B	302	B	B
65	B	B	303	A	A
66	B	B	304	A	A

ES 2 451 024 T3

(continuación)

Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met		Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met
67	B	A		305	A	A
68	B	B		306	A	A
69	B	B		307	A	A
70	B	B		308	A	A
71	A	A		309	A	A
72	B	A		310	A	A
73	B	B		311	B	A
74	A	A		312	B	A
75	B	A		313	B	B
76	B	A		314	B	B
77	B	B		315	B	A
78	B	B		316	A	A
79	B	A		317	B	B
80	B	B		318	B	B
81	B	B		319	B	B
82	B	A		320	B	B
83	B	B		321	B	A
84	B	A		322	A	A
85	B	B		323	B	B
86	A	A		324	A	A
87	B	B		325	C	C
88	A	A		326	C	B
89	A	A		327	C	B
90	B	A		328	B	B
91	A	A		329	C	B
92	C	B		330	C	C
93	C	B		331	C	B
94	B	A		332	C	B
95	A	A		333	A	A
96	B	A		334	A	A
97	B	B		335	B	A
98	B	A		336	B	A
99	A	A		337	B	A
100	B	B		338	B	B
101	B	A		339	B	A
102	B	A		340	B	A
103	B	A		341	A	A
104	B	A		342	B	A

ES 2 451 024 T3

(continuación)

Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met		Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met
105	B	A		343	B	B
106	A	A		344	B	B
107	B	B		345	B	B
108	B	B		346	B	B
109	B	B		347	B	A
110	B	B		348	B	A
111	B	B		349	A	A
112	B	B		350	A	A
113	B	B		351	B	A
114	B	B		352	B	B
115	B	B		353	B	A
116	C	B		354	B	B
117	B	B		355	B	B
118	B	A		356	A	A
119	C	B		357	A	A
120	B	B		358	A	A
121	B	B		359	A	A
122	A	A		360	B	A
123	B	B		361	A	A
124	B	B		362	B	A
125	C	B		363	B	B
126	B	B		364	A	A
127	B	A		365	B	A
128	B	B		366	B	B
129	B	B		367	A	A
130	A	A		368	B	B
131	B	A		369	B	B
132	A	A		370	B	A
133	B	B		371	B	A
134	B	B		372	B	A
135	B	B		373	B	A
136	B	B		374	B	B
137	B	B		375	B	A
138	B	A		376	B	B
139	B	A		377	B	B
140	B	A		378	B	A
141	B	B		379	A	A
142	B	A		380	B	A

ES 2 451 024 T3

(continuación)

Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met		Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met
143	B	A		381	A	A
144	NT	NT		382	B	A
145	A	B		383	B	A
146	B	A		384	B	B
147	NT	NT		385	B	A
148	B	A		386	B	B
149	B	A		387	B	A
150	B	B		388	B	A
151	B	A		389	B	B
152	B	B		390	A	A
153	B	A		391	B	A
154	A	A		392	B	A
155	A	A		393	B	A
156	A	A		394	B	A
157	A	A		395	B	B
158	A	A		396	B	A
159	A	A		397	B	B
160	A	A		398	B	B
161	A	A		399	B	B
162	A	A		400	B	A
163	A	A		401	B	A
164	A	A		402	B	B
165	NT	NT		403	B	B
166	NT	NT		404	B	B
167	B	A		405	A	A
168	B	A		406	A	A
169	B	B		407	B	A
170	B	B		408	B	B
171	A	A		409	B	B
172	A	A		410	B	B
173	A	A		411	B	B
174	A	A		412	B	B
175	C	B		413	B	B
176	C	B		414	B	A
177	C	B		415	B	B
178	B	B		416	B	B
179	C	A		417	B	B
180	C	B		418	B	A

ES 2 451 024 T3

(continuación)

Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met		Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met
181	C	B		419	B	B
182	B	A		420	C	B
183	B	B		421	C	B
184	C	B		422	B	B
185	B	A		423	B	A
186	B	A		424	B	A
187	B	B		425	B	A
188	B	A		426	B	A
189	B	A		427	A	A
190	B	A		428	A	B
191	B	B		429	NT	NT
192	B	A		430	NT	NT
193	B	A		431	B	B
194	B	B		432	B	B
195	B	B		433	B	B
196	B	B		434	A	A
197	B	B		435	B	A
198	B	B		436	A	A
199	NT	NT		437	A	A
200	B	A		438	NT	NT
201	B	A		439	A	A
202	B	A		440	B	A
203	B	A		441	B	A
204	B	A		442	A	A
205	B	A		443	A	A
206	B	A		444	B	B
207	B	B		445	B	B
208	B	B		446	A	B
209	B	B		447	B	B
210	B	B		448	B	B
211	B	A		449	B	B
212	B	B		450	B	A
213	A	A		451	B	A
214	A	A		452	B	A
215	A	A		453	NT	NT
216	A	A		454	NT	NT
217	A	A		455	B	A
218	A	A		456	B	A

(continuación)

Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met		Nº de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> bioquímico de RON	Cl <sub>50</sub> bioquímico de Met
219	B	B		457	B	A
220	A	A		458	NT	NT
221	A	A		459	B	A
222	A	A		460	NT	NT
223	B	B		461	D	B
224	A	A		462	A	A
225	A	A		463	A	A
226	A	A		464	NT	NT
227	B	A		465	C	B
228	B	B		466	B	B
229	A	A		467	C	D
230	B	B		468	C	C
231	B	B		469	C	A
232	B	B		470	D	B
233	B	B		471	D	C
234	B	B		472	C	B
235	A	A		473	D	B
236	A	A		474	D	B
237	A	A		475	D	C
238	A	A		476	B	A
239	A	A		478	D	B
240	A	A		479	C	B

## USOS

5 La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un paciente que tiene una afección que está mediada por la actividad de proteína quinasa mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica mencionada anteriormente.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un paciente que tiene una afección que está mediada al menos en parte por MET y/o RON y que es susceptible al tratamiento con un compuesto que es un inhibidor de MET, RON, o doble. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo con respecto a KDR en 4, 6, 8, 10, 12 veces o más.

10 Los compuestos de Fórmula I de la presente invención son útiles para el tratamiento de diversos cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, tumor sólido, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, cáncer maligno hematopoyético, y ascitis maligna. Más específicamente, los cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata (incluyendo metástasis ósea), carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, carcinoma esofágico de células escamosas, melanoma, un linfoma macrocítico anaplásico, un tumor miofibroblástico inflamatorio, y un glioblastoma.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar una afección mediada por la actividad de proteína quinasa que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal de un compuesto de Fórmula I.

20 En algunas realizaciones, la proteína quinasa es una o más de de Axl, Abl, ALK, Aurora-A, Aurora-B, Blk, c-Raf, cSRC, EphA2, Src, PRK2, FGFR3, Flt3, Lck, Mek1, PDK-1, GSK3 $\beta$ , EGFR, p70S6K, BMX, SGK, CaMKII, Tie-2, IGF-1R, Ron, Met, KDR, PAK1, PAK2, o TAK1.



En algunas realizaciones, la afección es un trastorno hiperproliferativo. En algunas realizaciones, la afección es cáncer.

5 En algunas realizaciones, la afección es un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, un cáncer maligno hematopoyético, o ascitis maligna.

En algunas realizaciones, la afección es cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata (incluyendo metástasis ósea), carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, carcinoma esofágico de células escamosas, melanoma, un linfoma macrocítico anaplásico, un tumor miofibroblástico inflamatorio, y un glioblastoma.

10 En algunas realizaciones, la afección es GBM, NSCLC, o cáncer gástrico.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de una afección caracterizada por una desregulación de la Transición Epitelial-Mesenquimal (EMT) que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal de Fórmula I.

En algunas realizaciones, el procedimiento inhibe la EMT en las células cancerígenas.

15 En algunas realizaciones, la afección es un cáncer mediado al menos en parte por c-Met.

En algunas realizaciones, la afección es un cáncer seleccionado entre cáncer de vejiga, colorrectal, de pulmón no microcítico, de mama, o pancreático, de ovario, gástrico, de cabeza y cuello, de próstata, hepatocelular, renal, glioma, o sarcoma.

En algunas realizaciones, el compuesto o la sal del mismo es un inhibidor doble de RON y c-Met.

20 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente anticancerígeno adicional secuencialmente y/o en combinación.

25 Generalmente, niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día son útiles para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente o, como alternativa, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la inflamación, cáncer, psoriasis, alergia/asma, las enfermedades y afecciones del sistema inmune, y las enfermedades y afecciones del sistema nervioso central (SNC), se pueden tratar eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día o, como alternativa, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día.

30 Sin embargo, se entiende que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, período de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular que recibe la terapia.

#### DEFINICIONES GENERALES

35 A menos que se indique otra cosa, las conexiones de los restos de nombres de compuesto son a partir del resto enumerado más a la derecha. Es decir, el nombre del sustituyente comienza con un resto terminal, continúa con cualquier resto puente, y termina con el resto de conexión. Por ejemplo, heteroariltoalquilo C<sub>1-4</sub> tiene un grupo heteroarilo conectado a través de un azufre del grupo tio a un alquilo C<sub>1-4</sub> que está conectado a la especie química que porta el sustituyente.

40 Como se usa en el presente documento, por ejemplo, "alquilo C<sub>0-12</sub>" se usa para indicar un alquilo que tiene 0-12 carbonos - es decir, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 carbonos en una configuración lineal o ramificada. Alquilo C<sub>0</sub> significa un enlace químico covalente sencillo.

45 En todas las realizaciones de la presente invención, el término "alquilo" incluye grupos tanto de cadena lineal como ramificados. Grupos alquilo habituales son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, isooctilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, eicosilo, y similares.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

50 A menos que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillos alifática, monocíclica, bicíclica, o policíclica de 3-12 carbonos, opcionalmente sustituida con, por ejemplo, alquilo, hidroxilo, oxo, y halo, tal como ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, ciclohexilo, 4-clorociclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. Cicloalquilo puede ser un bicicloalquilo, policicloalquilo o espiroalquilo.

Los términos "bicicloalquilo" y "policicloalquilo" se refieren a una estructura que consiste en dos o más restos cicloalquilo que tienen dos o más átomos en común. Si los restos cicloalquilo tienen exactamente dos átomos en común se dice que están "condensados". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.0]hexilo, perhidronaftilo, y similares. Si los restos cicloalquilo tienen más de dos átomos en común se dice que forman un "puente". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]heptilo ("norbornilo"), biciclo[2.2.2]octilo, y similares.

El término "espiroalquilo" se refiere a una estructura que consiste en dos restos cicloalquilo que tienen exactamente un átomo en común. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, espiro[4.5]decilo, espiro[2.3]hexilo, y similares.

El término "heterobicicloalquilo" se refiere a una estructura bicicloalquilo en la que al menos un átomo de carbono está reemplazado con un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno, y azufre.

El término "heteroespiroalquilo" se refiere a una estructura espiroalquilo en la que al menos un átomo de carbono está reemplazado con un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno, y azufre.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo etilénicamente insaturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene 1 o 2 enlaces etilénicos, por ejemplo vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isopropenilo, 2-pentenilo, y similares.

A menos que se especifique otra cosa, el término "cicloalqueno" se refiere a una estructura de anillos alifática cíclica de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituida con alquilo, hidroxilo y halo, que tiene 1 o 2 enlaces etilénicos tal como metilciclopropenilo, trifluorometilciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 1,4-ciclohexadienilo, y similares.

El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado, lineal o ramificado, que tiene al menos un enlace acetilénico, por ejemplo etinilo, propargilo, y similares.

El término "arilo" se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico, o policíclico formado exclusivamente por carbonos, de 6 a 12 átomos de carbono, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, que puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-metil-3-metoxifenilo, 2,4-dibromofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 4-metoxifenilo, naftilo, 2-cloronaftilo, 2,4-dimetoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, y 2-yodo-4-metilfenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico, o policíclico, sustituido o sin sustituir, de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, y S, siendo C el resto de los átomos en el anillo y que, además, tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos de tales anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo. El término "heteroarilo" también incluye anillos heteroarilo con sistemas de anillos carbocíclicos condensados que están parcial o completamente insaturados, tales como un anillo de benceno, para formar un heteroarilo benzocondensado. Por ejemplo, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, y similares. Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos 5-6, 5-5, 6-6 condensados, que poseen opcionalmente un átomo de nitrógeno en una unión de los anillos. Ejemplos de tales anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolopirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, imidazo[4,5-*b*]piridina, pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazinilo, y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar unidos a otros grupos a través de sus átomos de carbono o del heteroátomo o heteroátomos, si fuera pertinente. Por ejemplo, el pirrol puede estar conectado por el átomo de nitrógeno o por cualquiera de los átomos de carbono.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo de anillos monocíclico, bicíclico, o policíclico, sustituido o sin sustituir, que tiene en el anillo o anillos de 3 a 12 átomos en el anillo, en el que uno o más átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, siendo C el resto de los átomos en el anillo. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen azetidina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, oxepano, oxocano, tietano, tiazolidina, oxazolidina, oxazetidina, pirazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tiepano, tiocano, azetidina, pirrolidina, piperidina, *N*-metilpiperidina, azepano, 1,4-diazepano, azocano, [1,3]dioxano, oxazolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina y similares. Otros ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen las formas oxidadas de los anillos que contienen azufre. Por lo tanto, tetrahidrotiofeno-1-óxido, tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido, tiomorfolina-1-óxido, tiomorfolina-1,1-dióxido, tetrahidrotiopirano-1-óxido, tetrahidrotiopirano-1,1-dióxido, tiazolidina-1-óxido, y tiazolidina-1,1-dióxido también se considera que son anillos heterocicloalquilo. El término "heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos condensados y puede incluir un anillo carbocíclico que está parcial o completamente insaturado, tal como un anillo de benceno, para formar anillos heterocicloalquilo benzocondensados. Por ejemplo, 3,4-dihidro-1,4-benzodioxina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina y similares. El término "heterocicloalquilo" también incluye heterobicicloalquilo, heteropolicicloalquilo, o heteroespiroalquilo, que son bicicloalquilo, policicloalquilo, o espiroalquilo, en los que uno o más átomos de carbono están reemplazados con uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. Por ejemplo, 2-oxa-espiro[3.3]heptano, 2,7-diaza-espiro[4.5]decano, 6-oxa-2-tia-

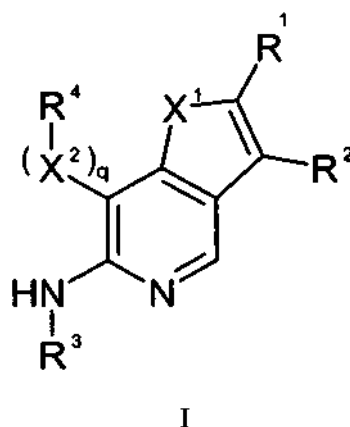
espiro[3.4]octano, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octano, y similares, son tales heterocicloalquilos.

El término "alcoxi" incluye grupos alquilo terminales de cadena tanto lineal como ramificada unidos a un átomo de oxígeno puente. Grupos alcoxi habituales incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *tert*-butoxi y similares.

- 5 Un experto en la materia entiende que un "oxo" requiere un segundo enlace desde el átomo al que está unido el oxo. Por lo tanto, se entiende que oxo no puede estar sustituido en un anillo arilo o heteroarilo.

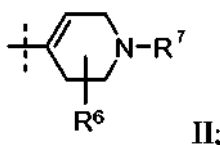
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula I:



en la que:

- 5 X<sup>1</sup> es O o S;  
 X<sup>2</sup> es O;  
 R<sup>1</sup> es H;  
 R<sup>2</sup> es H, halo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>0-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>,  
 10 heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, cualquiera de los cuales está  
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>2</sup> independientes;  
 o R<sup>2</sup> es tetrahidropiridinilo, que es una estructura de Fórmula II:



- R<sup>3</sup> es H;  
 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>,  
 15 arilcicloalquil C<sub>3-12</sub>, arilheterocicloalquil C<sub>3-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilcicloalquil C<sub>3-12</sub> o  
 heteroarilheterocicloalquil C<sub>3-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más  
 sustituyentes G<sup>3</sup> independientes;  
 o R<sup>4</sup> es -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>n</sub>A<sup>1</sup>;  
 A<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más G<sup>4</sup> independientes;  
 20 R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>,  
 heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-O-alquilo C<sub>2-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>2-12</sub>, (alquil C<sub>0-12</sub>)(alquil C<sub>0-12</sub>)N-alquilo  
 C<sub>2-12</sub>, alquil C<sub>2-12</sub>alquilo C<sub>1-12</sub> o alquil C<sub>2-12</sub>alquilo C<sub>1-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido  
 con uno o más sustituyentes G<sup>5</sup> independientes;  
 25 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>0-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-O-alquilo C<sub>1-12</sub>, (alquil C<sub>1-12</sub>)(alquil C<sub>0-12</sub>)  
 N-alquilo C<sub>1-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>1-12</sub> o  
 heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-10</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más  
 sustituyentes G<sup>6</sup> independientes; o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para  
 30 formar un anillo saturado o insaturado de 3-12 miembros, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido  
 con uno o más sustituyentes G<sup>7</sup> independientes y dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos  
 seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>;  
 R<sup>6</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>0-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>-O-alquilo C<sub>1-12</sub>, (alquil C<sub>1-12</sub>)(alquil C<sub>0-12</sub>)N-alquilo C<sub>1-12</sub> o alquil  
 C<sub>1-12</sub>-S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>1-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>8</sup>  
 independientes;  
 35 R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>0-12</sub>, R<sup>8</sup>O-alquilo C<sub>2-12</sub>, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-alquilo C<sub>2-12</sub>, R<sup>8</sup>S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>,  
 cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>1-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>  
 cicloalquil C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquil C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquil C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>  
 cicloalquil C<sub>3-12</sub>, arilcicloalquil C<sub>3-12</sub>, heteroarilcicloalquil C<sub>3-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>, cicloalquil  
 C<sub>3-12</sub>heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>,  
 40 arilheterocicloalquil C<sub>3-12</sub>, heteroarilheterocicloalquil C<sub>3-12</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, R<sup>8</sup>O-alquil C<sub>0-12</sub>C(O)-, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-alquil C<sub>0-12</sub>  
 C(O)-, R<sup>8</sup>S(O)<sub>m</sub>alquil C<sub>0-12</sub>C(O)-, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o -C(S)OR<sup>8</sup>, cualquiera de los  
 cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>9</sup> independientes;

5  $G^1, G^2, G^3, G^4, G^5, G^6, G^7, G^8$  y  $G^9$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, halo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>0-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, -OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sup>2</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)-C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -NR<sup>16</sup>S(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q<sup>1</sup> independientes;

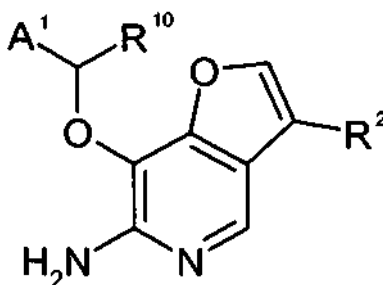
10 Q<sup>1</sup> se selecciona entre H, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -C(O)-C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -C(O)-C(O)OR<sup>17</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>17</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>17</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>c</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>17</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>17</sup>, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>17</sup>, -NR<sup>21</sup>C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> o -NR<sup>21</sup>S(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q<sup>2</sup> independientes;

15 Q<sup>2</sup> se selecciona entre H, halo, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>m</sub>H, alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> o heteroarilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub> que puede estar parcial o totalmente halogenado, o -O-alquilo C<sub>1-10</sub> que puede estar parcial o totalmente halogenado, independientes;

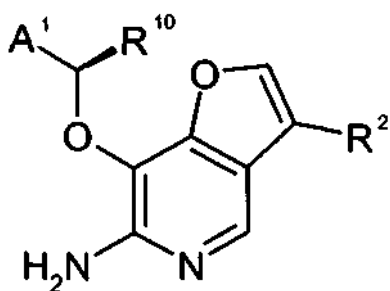
20 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre sustituyentes H, alquilo C<sub>0-12</sub>, arilalquilo C<sub>0-12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>alquilo C<sub>0-12</sub>, arilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilcicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquil C<sub>3-12</sub>cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, alquil C<sub>1-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-12</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> o heteroarilheterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>; -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> y -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> son cada uno independientemente una estructura lineal; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup>, respectivamente, se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-12 miembros, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>; -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o -CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> es cada uno independientemente una estructura lineal; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup>, respectivamente, se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-12 miembros, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>;

35 cada q es 1; cada n es independientemente 0-7; cada m es independientemente 0-2.

2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1 en donde X<sup>1</sup> es O.
3. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en donde R<sup>4</sup> es -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>n</sub>A<sup>1</sup>.
4. El compuesto o la sal de la reivindicación 1 en donde X<sup>1</sup> es O, (X<sup>2</sup>)<sub>q</sub> es O y R<sup>4</sup> es -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>n</sub>A<sup>1</sup>.
- 40 5. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde el compuesto tiene la Fórmula la o lb:



Ia.

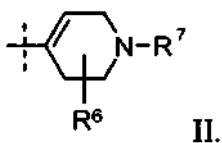


Ib.

6. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5 en donde  $A^1$  es arilo que además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^4$  independientes.

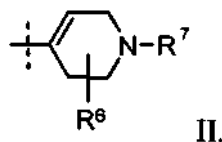
5 7. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde  $R^{10}$  es H, alquilo  $C_{0-12}$ , alquil  $C_{0-12}$ -O-alquilo  $C_{1-12}$ , (alquil  $C_{0-12}$ )(alquil  $C_{0-12}$ )N-alquilo  $C_{1-12}$ , alquil  $C_{0-12}$ -S(O) $_m$ -alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{0-12}$ , cicloalqueniil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{1-12}$  o heterocicloalquil  $C_{3-12}$ alquilo  $C_{0-10}$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^6$  independientes.

10 8. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde  $R^2$  es arilalquilo  $C_{0-12}$  o heteroarilalquilo  $C_{0-12}$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^2$  independientes; o en donde  $R^2$  es una estructura de Fórmula II



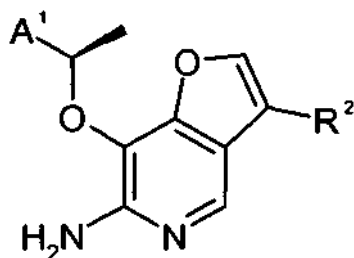
II.

15 9. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5 en donde  $A^1$  es arilo que además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^4$  independientes;  $R^{10}$  es H o alquilo  $C_{0-12}$  que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^6$  independientes; y  $R^2$  es arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $G^2$  independientes, o  $R^2$  es una estructura de Fórmula II



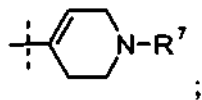
II.

10. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula:



20 en la que:

$R^2$  es



R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>0-6</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes G<sup>9</sup> independientes;

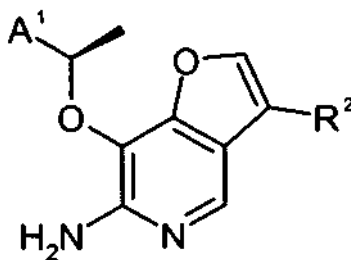
G<sup>9</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>0-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)-C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -NR<sup>16</sup>S(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 Q<sup>1</sup>;

cada Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>0-6</sub>, arilalquilo C<sub>0-6</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>alquilo C<sub>0-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-6</sub>alquilo C<sub>0-6</sub> o -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

cada R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente alquilo C<sub>0-6</sub>; -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> es independientemente una estructura lineal; o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en donde dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>; -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> es una estructura lineal; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se pueden tomar junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en donde dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>;

cada n es independientemente 0-6; cada m es independientemente 0-2; y A<sup>1</sup> es fenilo que está opcionalmente sustituido con 3-4 sustituyentes en posiciones orto o meta seleccionados cada uno independientemente entre Br, Cl, F o metoxi.

11. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula:



en la que:

R<sup>2</sup> es fenilo o piridilo cada uno opcionalmente sustituido con G<sup>2</sup>;

G<sup>2</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>0-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)-C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>12</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -NR<sup>16</sup>S(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 Q<sup>1</sup>;

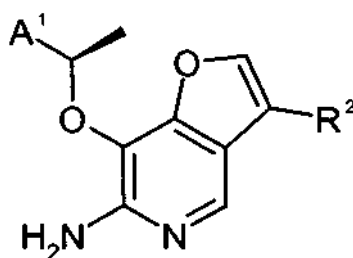
cada Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>0-6</sub>, arilalquilo C<sub>0-6</sub>, heteroarilalquilo C<sub>0-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>alquilo C<sub>0-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-6</sub>alquilo C<sub>0-6</sub> o -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

cada R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente alquilo C<sub>0-6</sub>; -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> es independientemente una estructura lineal; o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en donde dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>; -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> es una estructura lineal; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se pueden tomar junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en donde dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>;

cada n es independientemente 0-6; cada m es independientemente 0-2; y A<sup>1</sup> es fenilo que está opcionalmente sustituido con 3-4 sustituyentes en posiciones orto o meta seleccionados cada uno independientemente entre Br, Cl, F o metoxi.

40

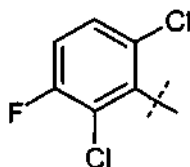
12. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula:



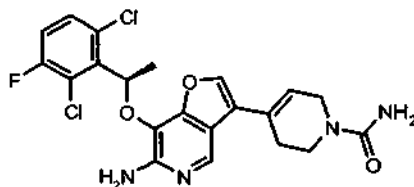
en la que:

- 5  $R^2$  es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con  $G^2$ ;  
 $G^2$  se selecciona entre alquilo  $C_{0-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-S(O)_mR^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^{12}C(O)R^b$ ,  $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)R^b$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{12}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}R^{13}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{12}$ ,  $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_mR^{12}$ ,  $-NR^{16}C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{16}S(O)_2NR^{12}R^{13}$  o  $-NR^{16}S(O)NR^{12}R^{13}$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2  $Q^1$ ;  
10 cada  $Q^1$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{0-6}$ , arilalquilo  $C_{0-6}$ , heteroarilalquilo  $C_{0-6}$ , cicloalquil  $C_{3-6}$ alquilo  $C_{0-6}$ , heterocicloalquil  $C_{3-6}$ alquilo  $C_{0-6}$  o  $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}R^{13}$ ;  
cada  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^b$  es independientemente alquilo  $C_{0-6}$ ;  $-NR^{12}R^{13}$  es independientemente una estructura lineal; o  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en donde dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>;  $-CR^{14}R^{15}$  es una estructura lineal; o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  se pueden tomar junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-6 miembros, en donde dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S(O)<sub>m</sub>;  
15 cada n es independientemente 0-6; cada m es independientemente 0-2; y  
 $A^1$  es fenilo que está opcionalmente sustituido con 3-4 sustituyentes en posiciones orto o meta seleccionados  
20 cada uno independientemente entre Br, Cl, F o metoxi.

13. El compuesto o la sal de la reivindicación 11, 12 o 13, en donde  $A^1$  es:

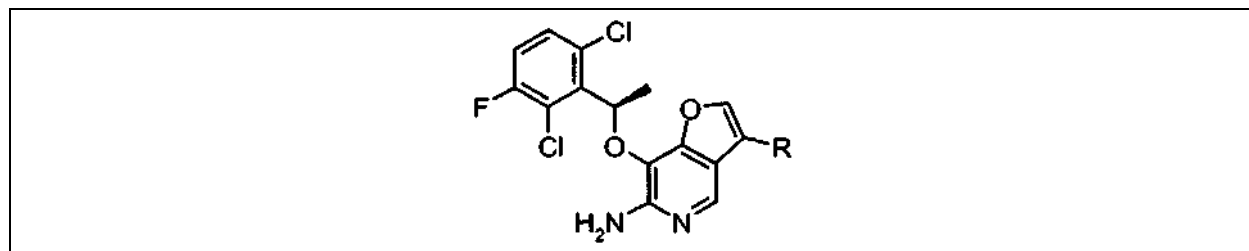


14. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que es 4-{6-amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida.

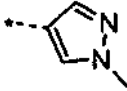
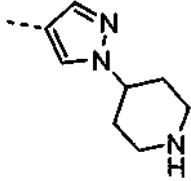
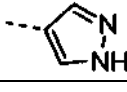
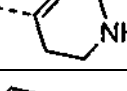
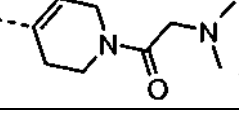
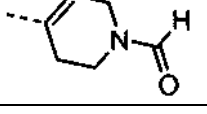
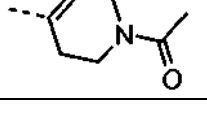
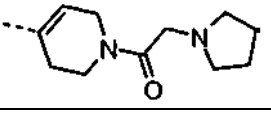
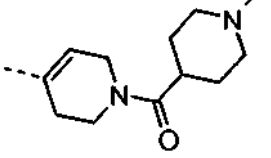
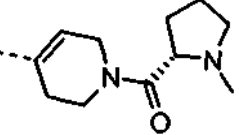
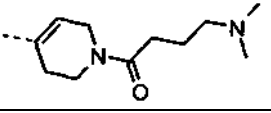
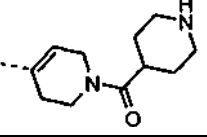


25

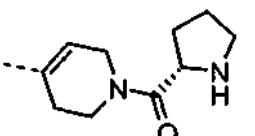
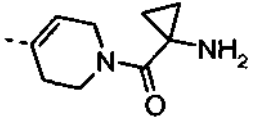
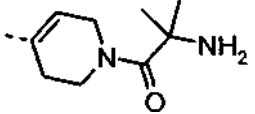
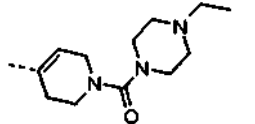
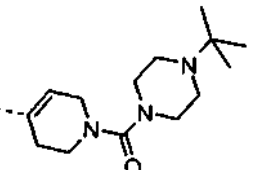
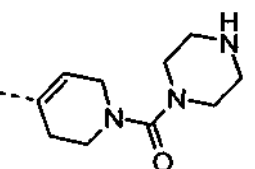
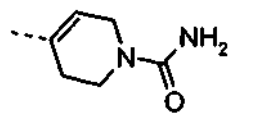
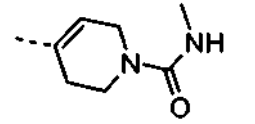
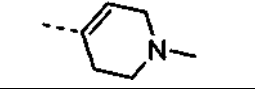
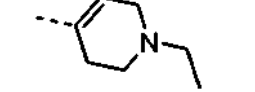
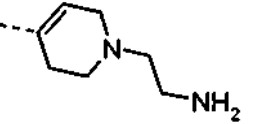
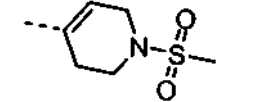
15. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que se selecciona entre:



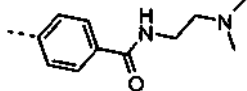
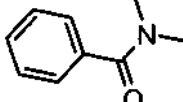
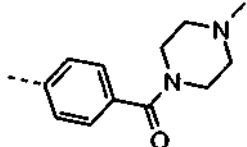
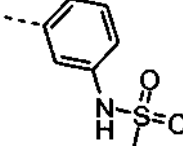
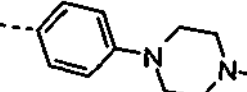
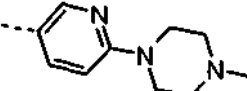
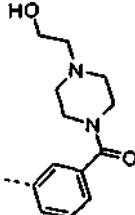
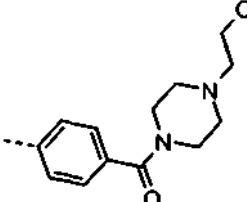
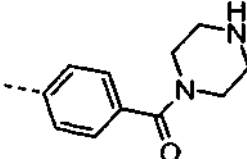
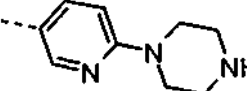


R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-dimetilaminoetanona
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carbaldehído
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-etanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-pirrolidin-1-iletanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-4-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(( <i>S</i> )-1-metilpirrolidin-2-il)-metanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-4-dimetilaminobutan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperidin-4-ilmetanona

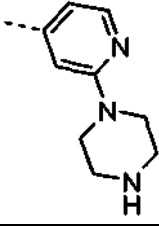
(continuación)

R	Nombre
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(S)-pirrolidin-2-ilmetanona
	(1-Aminociclopropil)-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-metanona
	2-Amino-1-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4-terc-butilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperazin-1-ilmetanona
	Amida del ácido 4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	Metilamida del ácido 4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	3-[1-(2-Aminoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-3-(1-metanosulfonyl-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina

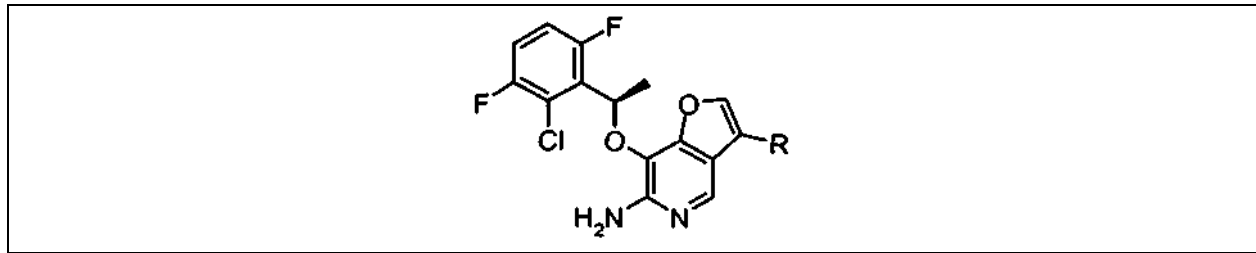
(continuación)

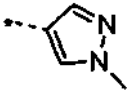
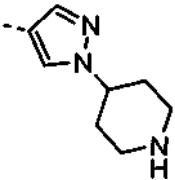
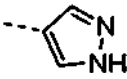

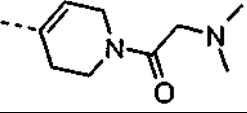
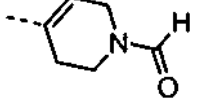
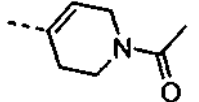
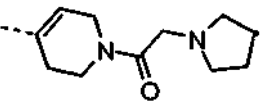
R	Nombre
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N</i> -(2-dimetilaminoetil)benzamida
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona
	<i>N</i> -(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)piperazin-1-ilmetanona
	7-[( <i>R</i> )-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina, o

(continuación)

R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-3-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina.

o:

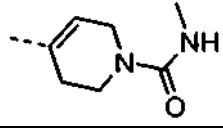
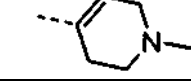
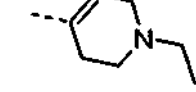
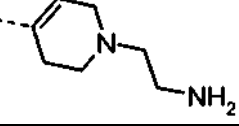
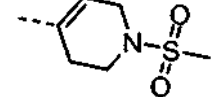
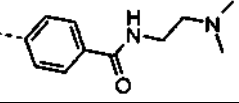
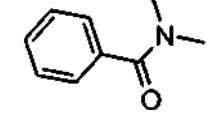
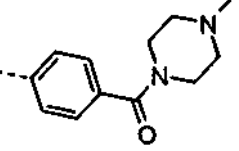
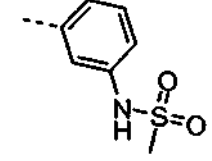
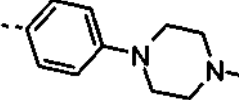
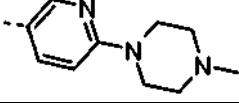
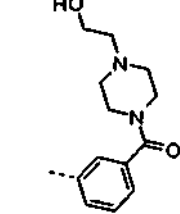


R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-dimetilaminoetanona
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carbaldehído
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-etanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-pirrolidin-1-iletanona

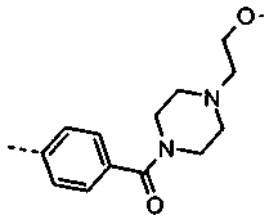
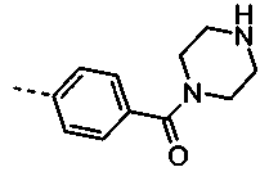
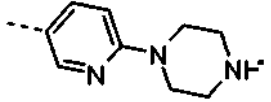
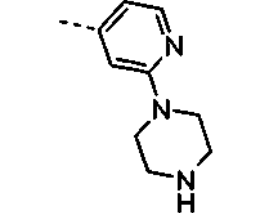
(continuación)

R	Nombre
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-4-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(( <i>S</i> )-1-metilpirrolidin-2-il)-metanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-4-dimetilaminobutan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperidin-4-ilmetanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-( <i>S</i> )-pirrolidin-2-ilmetanona
	(1-Aminociclopropil)-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-metanona
	2-Amino-1-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4- <i>terc</i> -butilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperazin-1-ilmetanona
	Amida del ácido 4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico

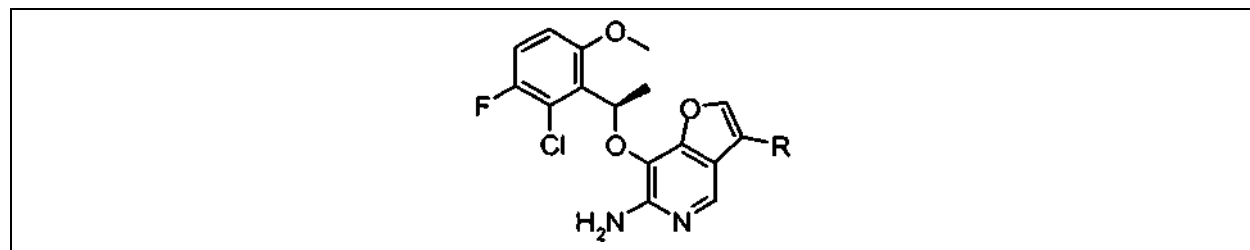
(continuación)

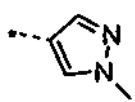
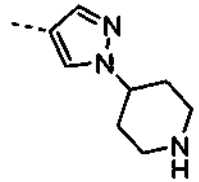
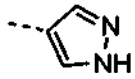
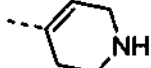
R	Nombre
	Metilamida del ácido 4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	3-[1-(2-Aminoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N</i> -(2-dimetilaminoetil)benzamida
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona
	<i>N</i> -(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona

(continuación)

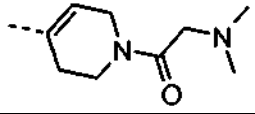
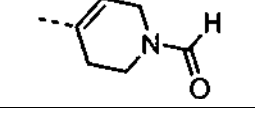
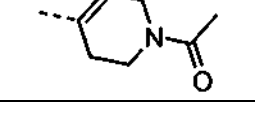
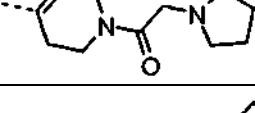
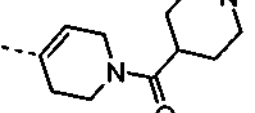
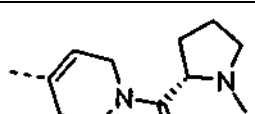
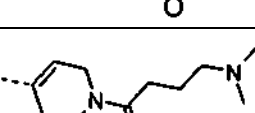
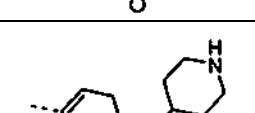
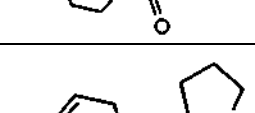
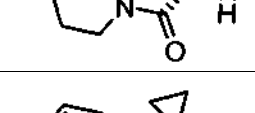
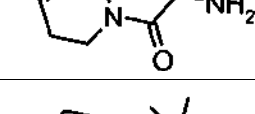
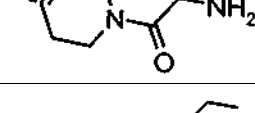
R	Nombre
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)piperazin-1-ilmetanona
	7-[( <i>R</i> )-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina, o
	7-[( <i>R</i> )-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)etoxi]-3-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina.

o:



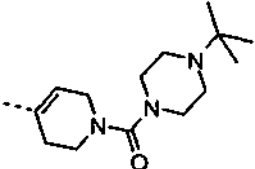
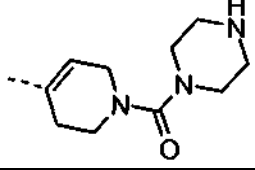
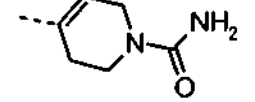
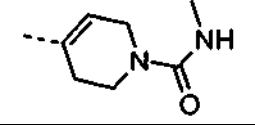
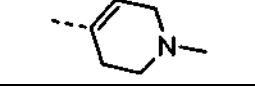
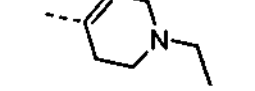
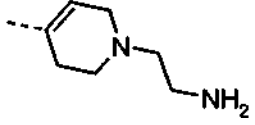
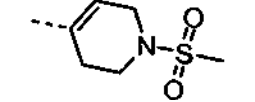
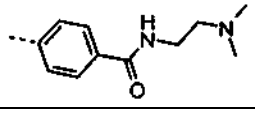
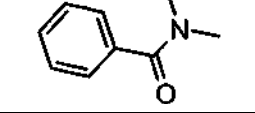
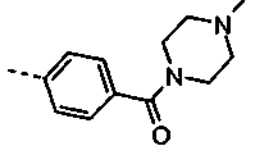
R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina

(continuación)

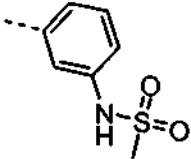
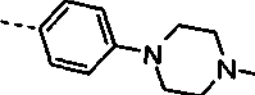
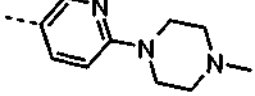
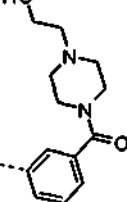
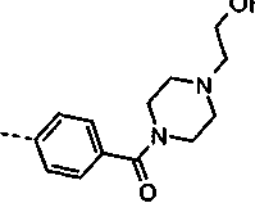
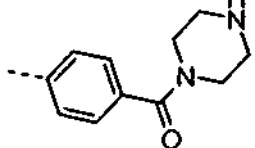
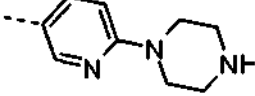
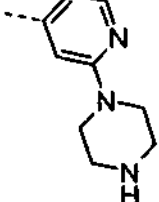
R	Nombre
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-dimetilaminoetanova
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carbaldehído
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-etanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-pirrolidin-1-iletanova
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-4-il)-metanova
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(( <i>S</i> )-1-metilpirrolidin-2-il)-metanova
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-4-dimetilaminobutana-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperidin-4-ilmetanova
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-( <i>S</i> )-pirrolidin-2-ilmetanova
	(1-Aminociclopropil)-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-metanova
	2-Amino-1-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanova



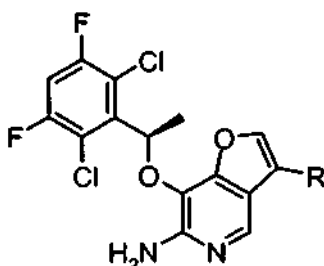
(continuación)

R	Nombre
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4- <i>terc</i> -butilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperazin-1-ilmetanona
	Amida del ácido 4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	Metilamida del ácido 4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	3-[1-(2-Aminoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]-3-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N</i> -(2-dimetilaminoetil)benzamida
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona

(continuación)

R	Nombre
	N-(3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida
	7-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	7-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-ilamina
	(3-{6-Amino-7-[(R)-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)piperazin-1-ilmetanona
	7-[(R)-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina, o
	7-[(R)-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-3-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina.

o:

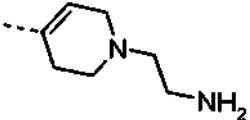
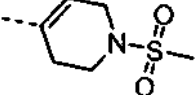
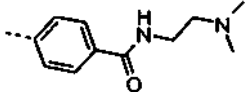
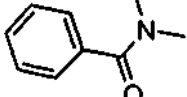
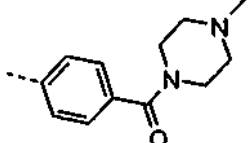
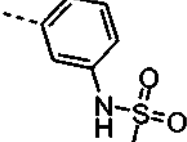
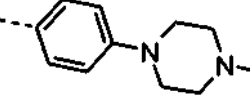
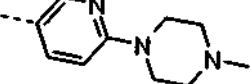
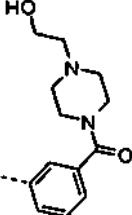
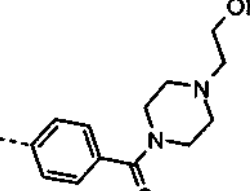


R	Nombre
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-(1-piperidin-4-il-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-dimetilaminoetanova
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carbaldehído
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-etanona
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-pirrolidin-1-iletanova
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(1-metilpiperidin-4-il)-metanova
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(( <i>S</i> )-1-metilpirrolidin-2-il)-metanova

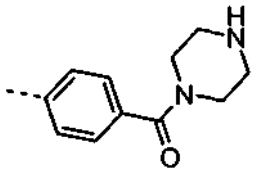
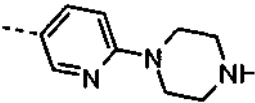
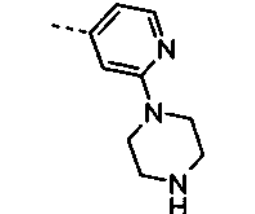
(continuación)

R	Nombre
	1-(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-4-dimetilaminobutan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperidin-4-ilmetanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(S)-pirrolidin-2-ilmetanona
	(1-Aminociclopropil)-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-metanona
	2-Amino-1-(4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-(4- <i>terc</i> -butilpiperazin-1-il)-metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-il)-piperazin-1-ilmetanona
	Amida del ácido 4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	Metilamida del ácido 4-{6-amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piridin-1-carboxílico
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)-etoxi]-3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina

(continuación)

R	Nombre
	3-[1-(2-Aminoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-(1-metanosulfonyl-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N</i> -(2-dimetilaminoetil)benzamida
	4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona
	<i>N</i> -(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)metanosulfonamida
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-6-ilamina
	(3-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metanona
	(4-{6-Amino-7-[( <i>R</i> )-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-furo[3,2- <i>c</i> ]piridin-3-il}fenil)-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metanona

(continuación)

R	Nombre
	(4-{6-Amino-7-[(R)-1-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]furo[3,2-c]piridin-3-il}fenil)piperazin-1-ilmetanona
	7-[(R)-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina, o
	7-[(R)-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenil)etoxi]-3-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-ilamina.

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 formulados con o sin uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 17. Un compuesto o una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para uso en el tratamiento de una afección que comprende un trastorno hiperproliferativo o cáncer.

18. Un compuesto o una sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde la afección es un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, un cáncer maligno hematopoyético, ascitis maligna, o cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata (incluyendo metástasis ósea), carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, carcinoma esofágico de células escamosas, melanoma, un linfoma macrocítico anaplásico, un tumor miofibroblástico inflamatorio o un glioblastoma.

10

19. Un compuesto o una sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde la afección es cáncer, y en donde el cáncer se selecciona entre de vejiga, colorrectal, de pulmón no microcítico, de mama, o pancreático, de ovario, gástrico, de cabeza y cuello, de próstata, hepatocelular, renal, glioma o sarcoma.

15

20. Una composición que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende además al menos un agente anticancerígeno adicional.