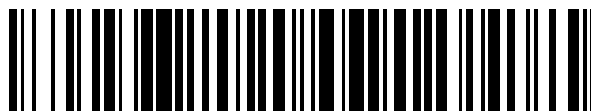


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 811**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014** **PCT/US2014/023965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO2014164968**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 14726445 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017** **EP 2970322**

54 Título: **Nuevos compuestos para el tratamiento de la hepatitis C**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361778936 P

13.12.2013 US 201361915729 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2017

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

EASTMAN, KYLE, J.;
PARCELLA, KYLE, E. y
KADOW, JOHN, F.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 618 811 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

Nuevos compuestos para el tratamiento de la hepatitis C

5 Antecedentes de la invención

La divulgación se refiere generalmente a los nuevos compuestos de fórmula I, incluyendo sus sales, que tienen actividad contra el virus de la hepatitis C (VHC) y son útiles en el tratamiento de los infectados con VHC. La divulgación también se refiere a composiciones y procedimientos de uso de estos compuestos.

El virus de la hepatitis C (VHC) es un importante patógeno humano, que infecta a unos 170 millones de personas en todo el mundo (aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1). Una fracción sustancial de estos individuos infectados por el VHC desarrolla una enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52).

El VHC es un virus de ARN de polaridad positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la gran similitud en la región 5' no traducida, el VHC ha sido clasificado como un género diferente de la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae presentan viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de polaridad positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto, ininterrumpido y único.

A lo largo del genoma del VHC hay una heterogeneidad considerable dentro de la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos codificada. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los principales genotipos del VHC difieren en su distribución por todo el mundo y la significación clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo elusiva a pesar de los numerosos estudios sobre el posible efecto de los genotipos sobre la patogenicidad y la terapia.

El genoma de ARN monocatenario de VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína es escindida en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) es llevada a cabo por dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde la unión entre NS2 y NS3; la segunda es una serina proteasa contenida en la región del extremo N de NS3 (también denominada en el presente documento proteasa NS3) y actúa de mediadora de todas las posteriores escisiones cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión de NS3 y NS4A, como en trans, para el resto de los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece desempeñar varias funciones, ya sea actuando de cofactor para la proteasa NS3 como ayudando en la localización en la membrana de NS3 y otros componentes de las replicasas víricas. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los acontecimientos de procesamiento, lo que potencia la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC. La proteína NS5B del VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides (Bressanelli; S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492; y De Francesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242).

Actualmente, la terapia más eficaz contra el VHC emplea una combinación de alfa-interferón y ribavirina, que conduce a una eficacia sostenida en el 40 % de los pacientes (Poynard, T. et al. Lancet 1998, 352, 1426-1432). Recientes resultados clínicos demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa sin modificar como monoterapia (Zeuzem, S. et al. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de alfa-interferón pegilado y ribavirina, una sustancial fracción de pacientes no tienen una reducción sostenida de la carga vírica. Por lo tanto, existe una clara e importante necesidad de desarrollar terapias eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

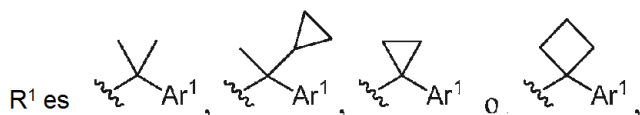
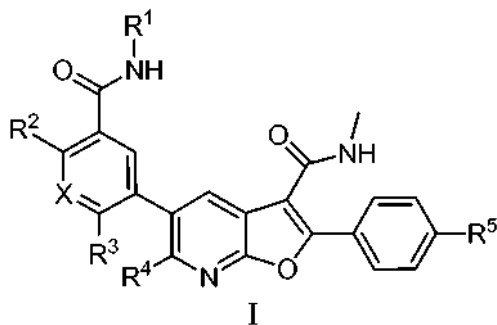
HCV-796, un inhibidor de la NS5B del VHC, mostró capacidad para reducir los niveles de ARN del VHC en pacientes. Los niveles de ARN viral disminuyeron transitoriamente y después se produjo un rebote durante la administración de la dosis cuando el tratamiento fue con el compuesto como agente único, pero los niveles disminuyeron más fuertemente cuando se combinaron con el tratamiento de referencia, que es una forma de interferón y ribavirina. El desarrollo de este compuesto se suspendió debido a la toxicidad hepática observada durante la dosificación extendida de los regímenes de combinación. La patente de Estados Unidos 7.265.152 y la correspondiente solicitud de patente PCT WO2004 / 041201 describen compuestos de la clase HCV-796. Se han divulgado otros compuestos, véase, por ejemplo, el documento WO2009/101022. Las solicitudes de patente US2010/0063068 y WO2011/112186 divulgan compuestos de heteroarilo para el tratamiento de la hepatitis C.

La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son nuevos y son eficaces contra la hepatitis C. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con

respecto a uno o más de su mecanismo de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad por el objetivo, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

Descripción de la invención

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que:



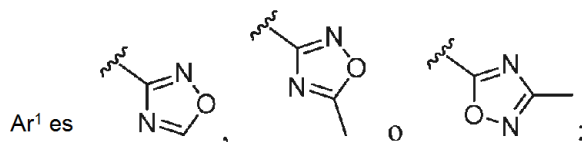
donde el alquilo, cicloalquilo, o

restos Ar¹ pueden tener átomos de hidrógeno o deuterio;

R² es hidrógeno, flúor, metoxi, o CD₃O;

R³ es hidrógeno;

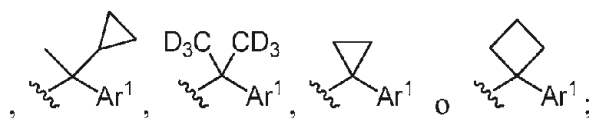
R⁴ es s-butilo, trifluoropropilo, trifluoroetoxi, o trifluoroetilamino; R⁵ es flúor;



y
X es CH o N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es

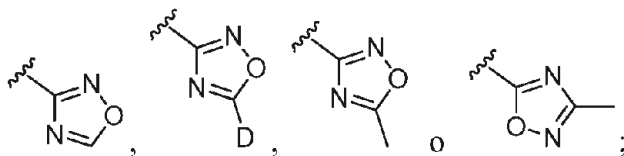


R² es hidrógeno, flúor, metoxi, o CD₃O;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es s-butilo, trifluoropropilo, trifluoroetoxi, o trifluoroetilamino; R⁵ es flúor;

Ar¹ es



y
X es CH o N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

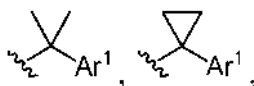
5

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde:

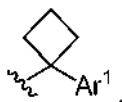
- 10 R¹ es (Ar¹)alquilo o (Ar¹)cicloalquilo;
R² es hidrógeno, halo, alquilo, o alcoxi;
R³ es hidrógeno;
R⁴ es alquilo, haloalquilo, o haloalquilamino;
R⁵ es halo; y
Ar¹ es oxadiazolilo sustituido con 0-2 sustituyentes alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es (Ar¹)alquilo o (Ar¹)cicloalquilo.

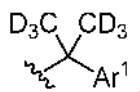
Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R¹ es



20 o



Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R¹ es



25

Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R² es hidrógeno, halo, alquilo, o alcoxi.

Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R² es hidrógeno, flúor, o metoxi.

30

Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R² es CD₃O.

Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R³ es hidrógeno.

35 Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R⁴ es alquilo, haloalquilo, o haloalquilamino.

Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R⁴ es s-butilo, trifluoropropilo, o trifluoroetilamino.

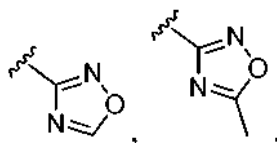
Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R⁵ es halo.

40

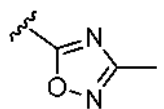
Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde R⁵ es flúor.

Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar¹ es oxadiazolilo sustituido con 0-2 sustituyentes alquilo.

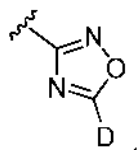
45 Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar¹ es



o



Otra invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar¹ es



- 5 Cualquier alcance de cualquier variable, incluyendo R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, y Ar¹, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de una variable.

A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Halo" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Hidroalquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Halo" incluye todos los isómeros halogenados desde monohalo sustituidos hasta perhalo sustituidos en sustituyentes definidos con halo, por ejemplo, "Haloalquilo" y "haloalcoxi", "halofenilo", "halofenoxi". Etileno significa etanodiilo o -CH₂CH₂-; propileno significa propanodiilo o -CH₂CH₂CH₂-; butileno significa butanodiilo o -CH₂CH₂CH₂CH₂-; pentileno significa pentanodiilo o -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-. "Ariilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, que tienen de 6 a 12 átomos de carbono, o un sistema de anillo bicíclico en el que uno o ambos de los anillos son un grupo fenilo. Los sistemas de anillo condensado bicíclicos consisten en un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los ejemplos representativos de grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, indanilo, indenilo naftilo, fenilo, y tetrahidronaftilo. "Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los términos parentético y multiparentético están destinados a aclarar las relaciones de enlace a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término, tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellos en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos, y como tales actúan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden emplearse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sal aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, camsilato, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, y xinofoato. Algunas formas de sal catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina, y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas de estereoisómeros, tales como racematos. Algunos estereoisómeros pueden prepararse usando métodos conocidos en la técnica. Pueden separarse mezclas estereoisoméricas de los compuestos e intermedios relacionados en isómeros individuales de acuerdo con métodos conocidos comúnmente en la técnica. El uso de cuñas o almohadillas en las representaciones de estructuras moleculares en los siguientes esquemas y tablas está destinado únicamente a indicar estereoquímica relativa, y no debe interpretarse como que implica asignaciones de estereoquímica absolutas.

La invención está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado isotópicamente que de otro modo se emplea. Tales compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

Los compuestos muestran actividad contra NS5B del VHC y pueden ser útiles para el tratamiento del VHC y de la infección por VHC. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es una composición que comprende además un compuesto que tiene actividad anti-VHC.

5 Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón o una ribavirina. Otro aspecto de la invención es en el que el interferón se selecciona de interferón alfa-2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa-2A, interferón lambda e interferón tau linfoblastoide.

10 Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina. Otro aspecto de la invención es en el que la ciclosporina es ciclosporina A.

15 Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona del grupo que consiste en interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de células T colaboradoras de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

20 Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, IMPDH y un análogo nucleosídico para el tratamiento de la infección por VHC.

Otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.

25 Otro aspecto de la invención es un procedimiento para inhibir la función del replicón del VHC que comprende poner en contacto el replicón del VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para inhibir la función de la proteína NS5B del VHC, que comprende poner en contacto la proteína NS5B del VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 También se divulga un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón de VHC. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC.

35 También se divulga un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con (antes, después, o de forma concurrente) otro compuesto que tenga actividad anti-VHC.

40 También se divulga el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón o una ribavirina.

45 También se divulga el procedimiento en el que el interferón se selecciona de interferón alfa-2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa-2A, interferón lambda e interferón tau linfoblastoide.

También se divulga el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

También se divulga el procedimiento en el que la ciclosporina es ciclosporina A.

50 También se divulga el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de células T colaboradoras de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

55 También se divulga el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada del grupo que consiste en metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, IMPDH y un análogo nucleosídico para el tratamiento de la infección por VHC.

60 También se divulga el procedimiento en el que el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de diana en el ciclo de vida del VHC aparte de la proteína NS5B del VHC.

"Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerida para proporcionar al paciente un beneficio significativo, como entienden los practicantes en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

65

"Paciente" significa una persona infectada por el virus VHC y adecuada para la terapia, según lo consideren los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VHC" y los términos y expresiones relacionados se emplean según los consideran los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

Generalmente, los compuestos de la presente invención se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, y un transportador farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Vehículos farmacéuticamente aceptables son los transportadores convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas habituales, incluidas, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar, y polvos, además de suspensiones líquidas, jarabes, elixires, y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas habituales de formulación y generalmente se usan para las composiciones excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes). Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17^a edición, 1985.

Las composiciones sólidas se formulan en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan aproximadamente de 1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1.000 mg. Generalmente, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar al de los agentes de la clase usada clínicamente. Normalmente, este es de 0,25-1.000 mg/unidad.

Normalmente, las composiciones líquidas están en intervalos de unidad de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de unidad de dosificación de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar al de los agentes de la clase usada clínicamente. Normalmente, este es de 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren procedimientos orales y parenterales. En general, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes usados en la clínica. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más compuesto para vía oral y menos para vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, lo determinará un médico según su responsable juicio médico.

La invención también abarca procedimientos en los que el compuesto se administra en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar junto con, pero por separado, otros agentes útiles en el tratamiento de la hepatitis y la infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto generalmente se administrará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Generalmente, los demás agentes se administrarán en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, lo determinará un médico según su responsable juicio médico.

Algunos ejemplos de compuestos adecuados para las composiciones y los procedimientos se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1.

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Compañía suministradora</i>
NIM811		Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilón (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulin (T67)	Anticanceroso	Inhibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antivírico	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antivírico	Antivírico	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antivírico	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead
Compuestos de pirazolopirimidina y sales, del documento WO-2005047288 de 26 de mayo de 2005	Antivírico	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antivírico	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Compañía suministradora</i>
Merimepodib (VX-497)	Antivírico	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antivírico	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antivírico	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianápolis, IN
HCV-796	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM -283	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI6130	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antivírico	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antivírico	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antivírico	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antivírico	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antivírico	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antivírico	Inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antivírico	Inhibidor de serina proteasas	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon- α	Interferón	IFN-2b de albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β y EMZ701	Interferón	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	Interferón	IFN-1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferón	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN- α 2b/ α 1-himosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN- α 2b/ ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Compañía suministradora</i>
Actimmune	Interferón	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón- β	Interferón	Interferón- β -1a	Serono
Multiferón	Interferón	IFN de acción prolongada	Viragen / Valentis
Wellferón	Interferón	IFN α 1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferón	Interferón	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN- α 2a PEGilado / modulador inmunológico	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN- α 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / ribavirina	Interferón	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección hepática	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antivírico	Inhibidor de serina proteasas	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antivírico	Agonista de TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antivírico	Inhibidor de serina proteasas	Schering Plough
TMS-435	Antivírico	Inhibidor de serina proteasas	Tibotec BVBA, Mechelen, Bélgica
BI-201335	Antivírico	Inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
MK-7009	Antivírico	Inhibidor de serina proteasas	Merck
PF-00868554	Antivírico	Inhibidor de replicasas	Pfizer
ANA598	Antivírico	Inhibidor no nucleosídico de NS5B polimerasa	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, EE.UU.
IDX375	Antivírico	Inhibidor no nucleosídico de replicasa	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, EE.UU.
BILB 1941	Antivírico	Inhibidor de NS5B polimerasa	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canadá
PSI-7851	Antivírico	Inhibidor nucleosídico de polimerasa	Gilead (anteriormente de Pharmasset)
PSI-7977 sofosbuvir	Antivírico	Inhibidor nucleotídico de NS5B polimerasa	Gilead (anteriormente de Pharmasset)
VCH-759	Antivírico	Inhibidor de NS5B polimerasa	ViroChem Pharma
VCH-916	Antivírico	Inhibidor de NS5B polimerasa	ViroChem Pharma
GS-9190	Antivírico	Inhibidor de NS5B polimerasa	Gilead
Peg-interferón lambda	Antivírico	Interferón	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb
Asunaprevir	Antivírico	Inhibidor de serina proteasas	Bristol-Myers Squibb
BMS-791325	Antivírico	Inhibidor de NS5B polimerasa	Bristol-Myers Squibb

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Compañía suministradora</i>
Daclatasvir	Antivírico	Inhibidor del complejo de replicación de la NS5A del VHC	Bristol-Myers Squibb
GS-5885	Antivírico	Inhibidor del complejo de replicación de la NS5A del VHC	Gilead

Métodos de síntesis

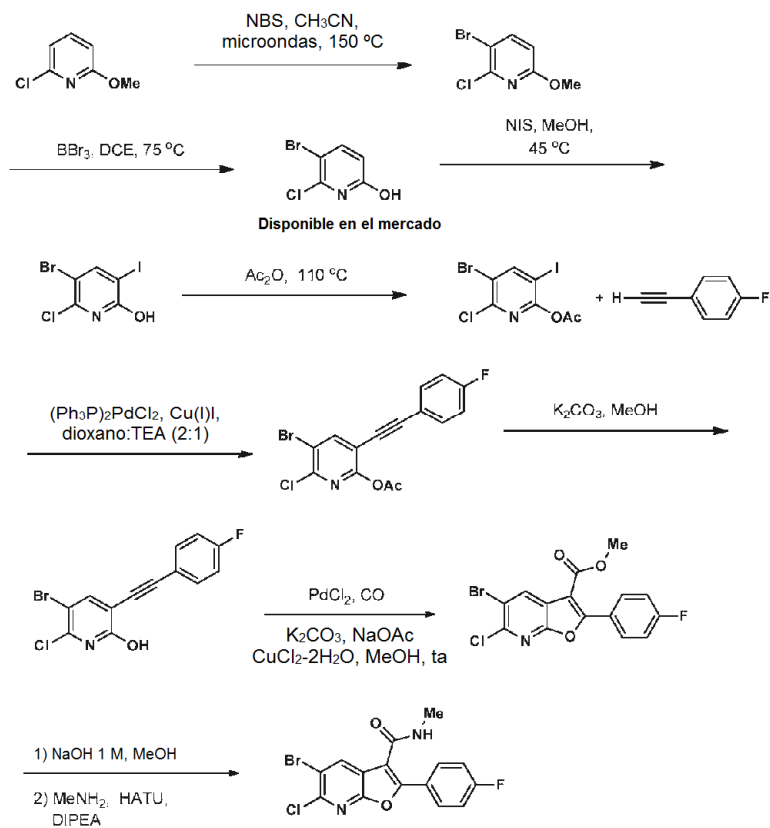
Los compuestos pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, incluyendo los que se describen a continuación. Algunos reactivos e intermedios se conocen en la técnica. Otros reactivos e intermedios pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica usando materiales disponibles en el mercado. Las variables (por ejemplo, los sustituyentes "R" nombrados) usados para describir la síntesis de los compuestos están destinadas únicamente para ilustrar cómo se prepara y no deben confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Las abreviaturas usadas dentro de los esquemas siguen generalmente las convenciones usadas en la técnica.

Las abreviaturas usadas en los esquemas siguen generalmente las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y en los ejemplos se definen de la siguiente manera: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sodio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" o "TA" para temperatura ambiente o "tr" o "TR" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilenediaminotetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; "DIEA" para diisopropiletilamina; TEA para trietilamina; DCM para diclorometano

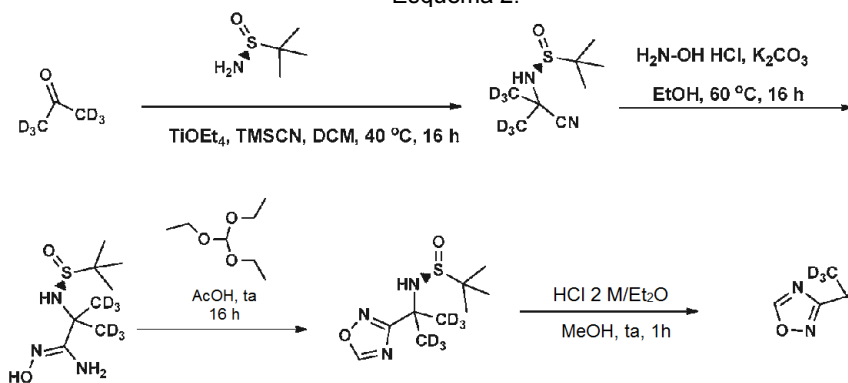
Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuádruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Las rutas para preparar compuestos de la invención se muestran en los Esquemas 1-13.

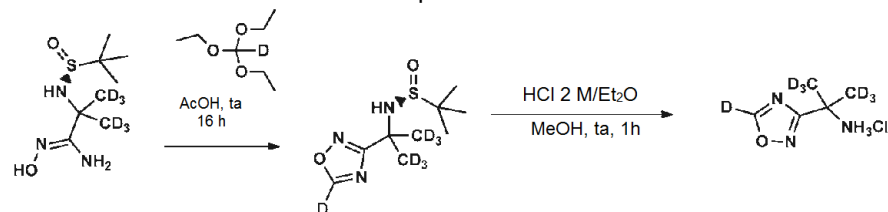
Esquema 1.



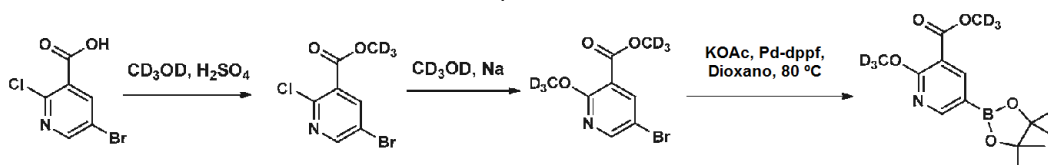
Esquema 2.



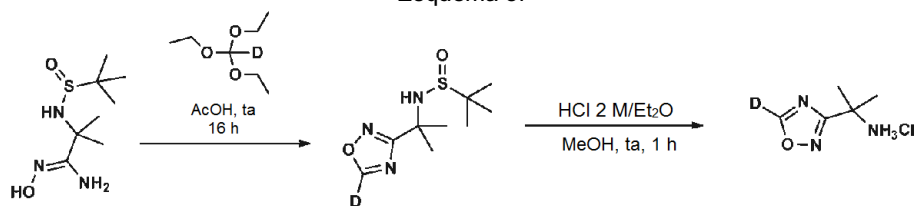
Esquema 3.



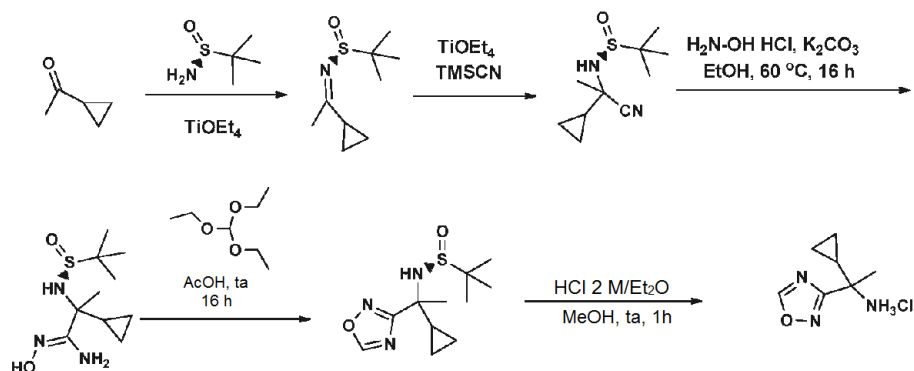
Esquema 4.



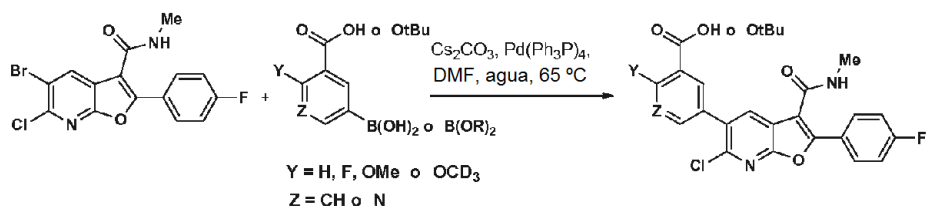
Esquema 5.



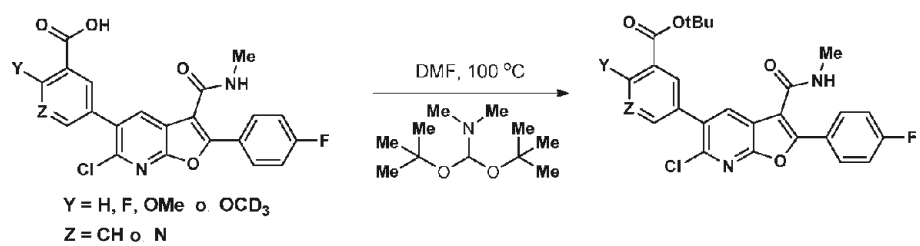
Esquema 6.



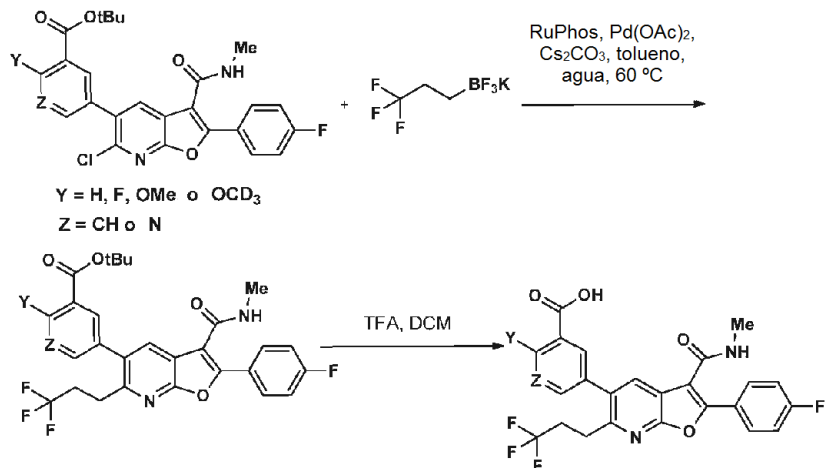
Esquema 7.



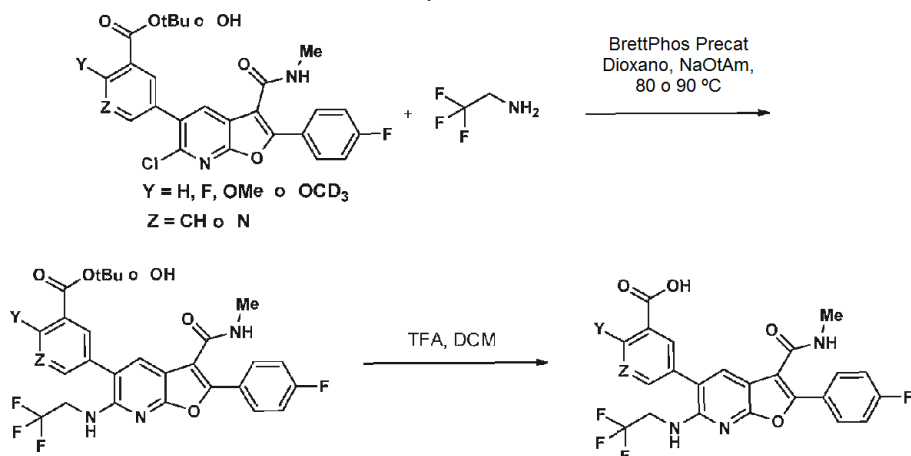
Esquema 8.



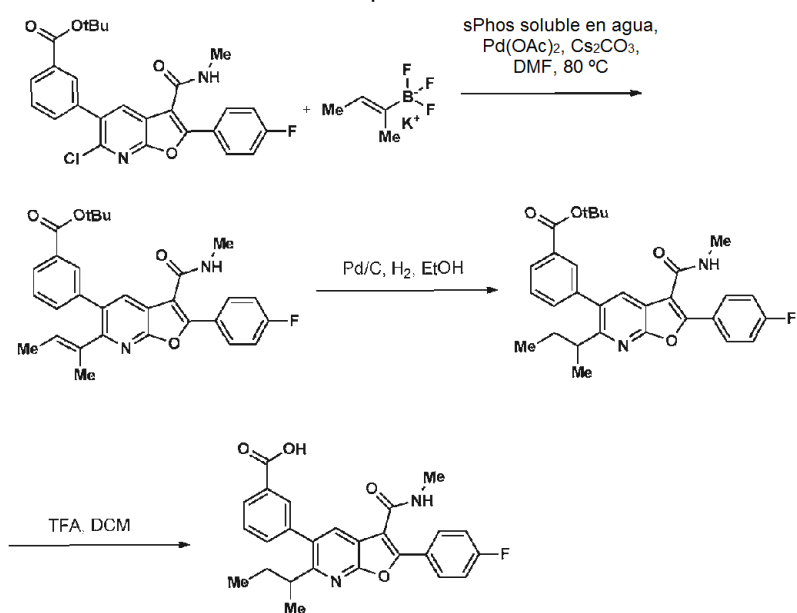
Esquema 9.



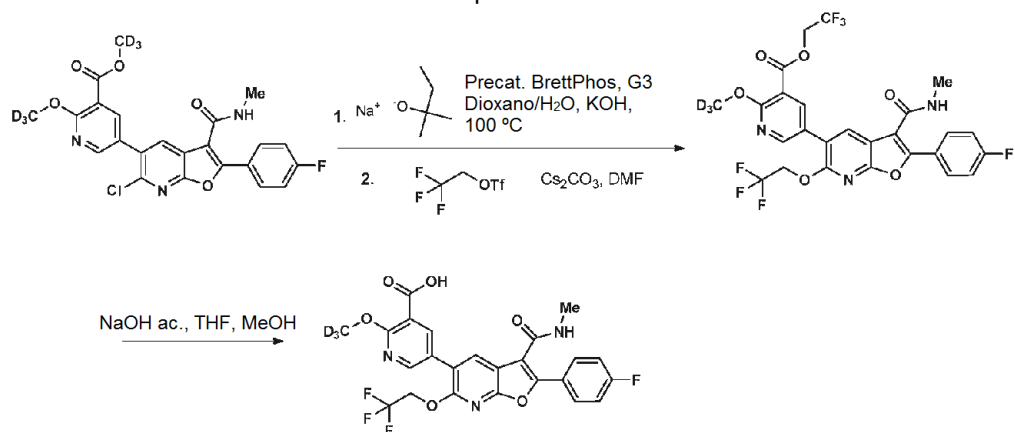
Esquema 10.



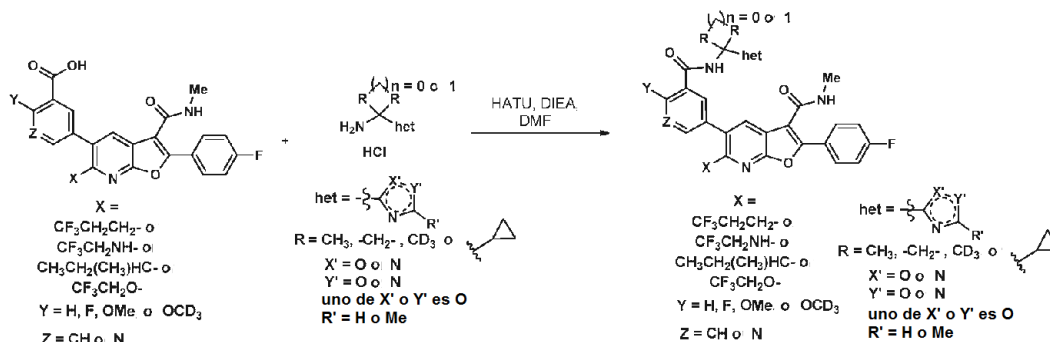
Esquema 11.



Esquema 12.



Esquema 13.



Descripción de las realizaciones específicas

5-Bromo-6-cloro-3-yodopiridin-2-ol. Se añadió NIS (7,38 g, 32,8 mmol) a una solución en agitación de 5-bromo-6-cloropiridin-2-ol disponible en el mercado (5,70 g, 27,3 mmol) en MeOH (50 ml) a 45 °C. La reacción se dejó en agitación a 45 °C durante 1 h. La solución de color ámbar se enfrió a ta y después se concentró al vacío. Los sólidos resultantes de color amarillo se diluyeron con 25 ml de DCM, se trituraron durante 30 min, después se recogieron filtrando con una cantidad mínima de DCM para dar 5-bromo-6-cloro-3-yodopiridin-2-ol (7,60 g, 22,7 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco coherente según CLEM y RMN. CLEM: m/e 335 (M+H)⁺; tiempo de retención de CLEM: 2,62 min. (Columna: Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm, 3 u. Disolvente A = agua al 90 %: Metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %: Metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. % de B inicial = 0. % de B final = 100. Tiempo de gradiente = 4 min. Caudal = 0,8 ml/min.). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,26 (s, 1H).

Acetato de 5-bromo-6-cloro-3-yodopiridin-2-ilo. Se suspendió 5-bromo-6-cloro-3-yodopiridin-2-ol (12,9 g, 38,6 mmol) en anhídrido acético (40 ml, 420 mmol) y se calentó a 110 °C. La mezcla se calentó a esta temp. durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción apareció como una solución homogénea. La TLC (la masa de M+H observada en la CLEM es principalmente de des-OAc) indicó una reacción completa. La solución se concentró destilando azeotrópicamente con tolueno (3 x 25 ml) para dar acetato de 5-bromo-6-cloro-3-yodopiridin-2-ilo (14,5 g, 38,5 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color castaño. El sólido se recogió para el acoplamiento de Sonogashira posterior sin purificación adicional. La CLEM observada revela principalmente un producto de hidrólisis (material de partida), pero la masa deseada está presente. CLEM: m/e 377 (M+H)⁺; tiempo de retención de CLEM: 2,71 min. (Columna: Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm, 3 u. Disolvente A = agua al 90 %: Metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %: Metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. % de B inicial = 0. % de B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Caudal = 0,8 ml/min.). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,37 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

Acetato de 5-bromo-6-cloro-3-((4-fluorofenil)etil)piridin-2-ilo. Se disolvió acetato de 5-bromo-6-cloro-3-yodopiridin-2-ilo (14,5 g, 38,5 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron TEA (2,5 ml), yoduro de cobre (I) (0,514 g, 2,70 mmol) y dicloruro de bistrifenilfosfino paladio (0,270 g, 0,385 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se desgasificó y se cargó con N₂ (3x). A continuación, se añadió gota a gota 1-etil-4-fluorobenceno (5,55 g, 46,2 mmol) en el transcurso de 1 h a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta y se continuó agitando durante 8 h. La CLEM y la TLC mostraron que la reacción estaba incompleta. Se añadieron 2,5 ml más de TEA. Después, la mezcla se dejó en agitación a ta durante un fin de semana largo (80 h). En este punto, la CLEM y la TLC mostraron que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se concentró a un sólido seco. Después, este sólido se recogió en DCM (50 ml) y se lavó con NH₄Cl sat. La capa ac. se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a >15 g de un sólido de color pardo. Este sólido se disolvió en DCM, se adsorbió sobre Celite y después se purificó instantáneamente sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM al 10 -100 % en hexanos durante 15 volúmenes de columna para dar acetato de 5-bromo-6-cloro-3-((4-fluorofenil)etil)piridin-2-ilo (11,7 g, 31,7 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM: m/e 369 (M+H)⁺; tiempo de retención de CLEM: 3,74 min. (Columna: Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm, 3 u. Disolvente A = agua al 90 %: Metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %: Metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. % de B inicial = 0. % de B final = 100. Tiempo de gradiente = 4 min. Caudal = 0,8 ml/min.). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 8,7 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).

5-Bromo-6-cloro-3-((4-fluorofenil)etil)piridin-2-ol. Se suspendió acetato de 5-bromo-6-cloro-3-((4-fluorofenil)etil)piridin-2-ilo (5,5 g, 15 mmol) en MeOH (75 ml) y se añadió K₂CO₃ (4,12 g, 29,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. En este punto, la CLEM y la TLC no mostraron MP restante. Después, la mezcla se roció con un globo de CO durante diez minutos y se llevó a la siguiente etapa, acoplamiento carbonilativo, sin aislamiento.

5-Bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo. La mezcla de reacción entera de la etapa previa que contenía 5-bromo-6-cloro-3-((4-fluorofenil)etil)piridin-2-ol (4,87 g, 14,9 mmol) se vertió en un

aparate de hidrogenación Parr ("bomba") que contenía cloruro de paladio (II) (0,439 g, 2,48 mmol), acetato sódico (2,45 g, 29,8 mmol), dihidrato de cloruro de cobre (II) (7,63 g, 44,8 mmol). La reacción se cargó con CO (2,41 MPa (350 psi)) minimizando el tiempo, la reacción está desprovista de una atmósfera de protección de CO. La reacción se agitó vigorosamente durante una noche a ta. La CLEM muestra tanto el producto deseado como el aducto de C-3 H indeseado en una cantidad menor. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y después se repartió entre 75 ml de HCl 1 M y EtOAc (75 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 5,04 g de una proporción 4:1 del 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo deseado con respecto a la 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridina indeseada. La mezcla se llevó en bruto a la hidrólisis después de lo cual el ácido y el aducto de C-3 H pueden separarse por extracción de ácido base o cromatografía de gel de sílice. NOTA: La proporción del producto deseado con respecto al aducto de C-3 H varía de 2:1 a 9:1 dependiendo de la escala, dando las reacciones a una escala mayor, resultados menos favorables. CLEM: m/e 386 (M+H)⁺; tiempo de retención de CLEM: 3,97 min. (Columna: Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm, 3 u. Disolvente A = agua al 90 %:Metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:Metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. % de B inicial = 0. % de B final = 100. Tiempo de gradiente = 4 min. Caudal = 0,8 ml/min).

Ácido 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxílico. Una mezcla inseparable 4:1 de 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (2,38 g, 6,19 mmol) y 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridina (0,265 g, 0,812 mmol) se recogió en una mezcla 1:1:1 de MeOH (50 ml), THF (50 ml), NaOH 1 M (50 ml). Toda la mezcla se calentó en un baño de aceite a una temperatura interna de 65 °C. Esta mezcla se dejó en agitación a esta temp. durante 1 h. Después, la solución se concentró para dar una mezcla acuosa. Esta mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1 M (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color blanco. Este sólido se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó instantáneamente sobre gel de sílice, eluyendo con una solución de MeOH al 0 - 10 % en DCM que contenía AcOH al 1 % para dar ácido 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (1,85 g, 4,99 mmol, rendimiento del 81 %). CLEM: m/e 371 (M+H)⁺; tiempo de retención de CLEM: 3,30 min. (Columna: Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm, 3 u. Disolvente A = agua al 90 %: Metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:Metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. % de B inicial = 0. % de B final = 100. Tiempo de gradiente = 4 min. Caudal = 0,8 ml/min). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 9,2 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 8,9 Hz, 2H).

5-Bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridin-3-carboxamida. Se añadió HATU (1,69 g, 4,45 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (1,1 g, 3,0 mmol), clorhidrato de metilamina (1,00 g, 14,8 mmol), y DIEA (2,59 ml, 14,8 mmol) en un tubo que puede cerrarse herméticamente en DMF (20 ml) a ta. El tubo de reacción se cerró herméticamente y se dejó en agitación a ta durante 2 horas. La CLEM y la TLC indicaron la conversión completa. Después, la solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y HCl 1 M (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color castaño. El sólido se adsorbió sobre SiO₂ y se eluyó sobre gel de sílice con un gradiente de MeOH al 0 - 5 % en DCM a lo largo de 40 VC (gradiente muy lento) para dar 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridin-3-carboxamida (1,1 g, 2,7 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. CLEM: m/e 385 (M+H)⁺; tiempo de retención de CLEM: 3,04 min. (Columna: Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm, 3 u. Disolvente A = agua al 90 %:Metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:Metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. % de B inicial = 0. % de B final = 100. Tiempo de gradiente = 4 min. Caudal = 0,8 ml/min). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,50 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 8,7 Hz, 2H), 5,85 (s a, 1H), 3,00 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

3-(6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de *terc*-butilo. Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridin-3-carboxamida (5,0 g, 13 mmol), ácido (3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)borónico (2,75 g, 12,4 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (2,26 g, 1,96 mmol) y carbonato de cesio (8,49 g, 26,1 mmol) se desgasificó/cargó con N₂ y se diluyó con agua (22 ml)/DMF (220 ml). Después, la mezcla resultante se desgasificó, se cargó con N₂, se calentó a una temperatura interna de 65 °C y se dejó en agitación en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se diluyó con EtOAc y HCl sat. 1 M. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el sólido resultante se filtró instantáneamente sobre SiO₂, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 - 100 % en hexanos a lo largo de 16 VC para dar 3-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de *terc*-butilo (5,2 g, 11 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo contaminado con el producto bis-acoplado de 3,3'-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5,6-diil)dibenzoato de di-*terc*-butilo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,18 (s, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,63 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,03 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,62 (s, 9H).

3-(2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de *terc*-butilo. Se combinaron 3-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de *terc*-butilo (1,50 g, 3,12 mmol), 3,3,3-trifluoropropano-1-trifluoroborato (1,59 g, 7,80 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (582 mg, 1,25 mmol), Pd(OAc)₂ (140 mg, 0,624 mmol), carbonato de cesio (3,05 g, 9,36 mmol), se

desgasificaron, se cargaron de nuevo con N₂, después se suspendieron en tolueno (100 ml) y agua (10 ml) a ta y después se calentaron a 60 °C. La reacción se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ sat., seguido de NaCl sat. (ac). La fase orgánica se concentró y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado de 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de *tert*-butilo (1,6 g, 2,95 mmol, rendimiento del 95 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 2,20 min; m/z (MH⁺): 543. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 - 8,45 (m, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,93 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 9,2, 6,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 5H), 1,60 - 1,54 (m, 9H).

Ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico. Se añadió TFA (2,24 ml, 29,0 mmol) a una solución en agitación de 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de *tert*-butilo (315 mg, 0,581 mmol) en dicloroetano (5,81 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta y después se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno para dar el producto esperado ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (189 mg, 0,389 mmol, rendimiento del 67 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 2,89 min; m/z (MH⁺): 487. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,16 (s a, 1H), 8,55 - 8,47 (m, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 3H), 8,00 - 7,96 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 5H).

5-(6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoato de *tert*-butilo. Etapa 1: Preparación de ácido 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico: Una mezcla de ácido 5-borono-2-metoxibenzoico (562 mg, 2,87 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (301 mg, 0,261 mmol) y carbonato de cesio (1,27 g, 3,91 mmol) se desgasificó y se diluyó con agua (3,1 ml) y DMF (31 ml). La mezcla se desgasificó y se calentó a 65 °C en una atmósfera de N₂. La reacción se dejó en agitación a 65 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M, y NaCl saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con DCM para dar el producto esperado ácido 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico (890 mg, 1,96 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de CL-EM: 2,46 min; m/z (MH⁺): 455. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,82 (s a, 1H), 8,58 - 8,50 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoato de *tert*-butilo: Se añadió gota a gota 1,1-di-*tert*-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (3,16 ml, 13,2 mmol) a una suspensión en agitación de ácido 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico (1,0 g, 2,2 mmol) en DMF (20 ml) a 100 °C. La mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante una noche. Después, la mezcla se concentró a un residuo oleoso y después se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc 0 - 100 % en hexanos durante 15 VC para dar 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoato de *tert*-butilo (450 mg, 0,88 mmol, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color parduzco/amarillo. Tiempo de retención de CL-EM: 1,93 min; m/z (M-tBu)⁺: 455. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido

trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,19 (s, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,84 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,03 - 2,95 (m, 3H), 1,61 (s, 9H).

Ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxi-benzoico. Se desgasificaron 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoato de *terc*-butilo (450 mg, 0,881 mmol), 3,3,3-trifluoropropano-1-trifluoroborato (449 mg, 2,20 mmol), dicalohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (164 mg, 0,352 mmol), Pd(OAc)₂ (39,5 mg, 0,176 mmol), carbonato de cesio (861 mg, 2,64 mmol) y se cargaron de nuevo con N₂, después se disolvieron en tolueno (23 ml) y agua (2,3 ml) a ta y después se calentaron a 70 °C. La reacción se dejó en agitación 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ ac. sat., y NaCl ac. sat. La fase orgánica se concentró y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoato de *terc*-butilo coherente con CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 2,27 min; m/z (MH⁺): 573. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. El sólido obtenido se recogió en 7 ml de DCM y se trató con 3 ml de TFA y la reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta. Después, la reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno y se trituroó con DCM para dar ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico (335 mg, 0,649 mmol, rendimiento del 74 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,91 min; m/z (MH⁺): 517. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,70 (s a, 1H), 8,51 - 8,42 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,80 - 2,66 (m, 2H).

Ácido 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoico. Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridin-3-carboxamida (3,0 g, 7,8 mmol), ácido 5-borono-2-fluorobenzoico (1,58 g, 8,60 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,90 g, 0,78 mmol) y carbonato de cesio (3,82 g, 11,7 mmol) se evacuó y se cargó con N₂ (3x) y después se diluyó con agua (0,95 ml)/DMF (9,5 ml). La mezcla se evacuó de nuevo y se cargó con N₂ (3x) y se calentó a 65 °C en una atmósfera de N₂. La reacción se dejó en agitación a 65 °C durante 16 h. La CLEM mostró un pico con el M+H esperado. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl 1 M, y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido que se trituroó con DCM para dar el producto esperado, ácido 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoico (2,4 g, 5,4 mmol, rendimiento del 69 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 2,64 min; m/z (MH⁺): 443. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 2 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,46 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 8,00 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,5, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 3H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

5-(6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota 1,1-di-*terc*-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (6,50 ml, 27,1 mmol) a una suspensión en agitación de ácido 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoico (2,0 g, 4,5 mmol) en DMF (10 ml) a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante una noche. Finalmente, la reacción se concentró a un residuo de color naranja. Este semisólido se filtró instantáneamente sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 0 - 100 % en hexanos a lo largo de 15 VC para dar 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (1,5 g, 3,0 mmol, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de CL-EM: 2,14 min; m/z (MH⁺): 499. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 %

a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,18 (s, 1H), 8,01 - 7,87 (m, 3H), 7,59 (ddd, J = 8,5, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 5,96 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,62 (s, 9H).

Ácido 2-fluoro-5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico. Se desgasificaron 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo (500 mg, 1,00 mmol), 3,3,3-trifluoropropano-1-trifluoroborato (511 mg, 2,51 mmol), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (187 mg, 0,401 mmol), PdOAc₂ (45,0 mg, 0,200 mmol), carbonato de cesio (980 mg, 3,01 mmol) y se cargaron de nuevo con N₂, después se disolvieron en tolueno (23 ml) y agua (2,3 ml) a ta, después se calentaron a 70 °C. La reacción se dejó en agitación 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ ac. sat., y NaCl ac. sat. La fase orgánica se concentró y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar 2-fluoro-5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoro-propil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de terc-butilo (469 mg, 0,837 mmol) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 2,18 min; m/z (MH⁺): 561. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. Este material se recogió en 8 ml de DCM y se trató con 3,5 ml de TFA y la reacción se dejó en agitación durante 1 h. La reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar un sólido, que se trituró con DCM para dar ácido 2-fluoro-5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (395 mg, 0,783 mmol, rendimiento del 78 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,90 min; m/z (MH⁺): 505. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,42 (s a, 1H), 8,52 - 8,45 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 3H), 2,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,80 - 2,69 (m, 2H).

Clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina. Etapa 1: Preparación de N-(2-cianopropan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida: Se añadió cloruro 2-metilpropano-2-sulfínico (1,28 g, 9,12 mmol) a una solución en agitación de clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanonitrilo (1,0 g, 8,3 mmol) en DCM (21 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,04 ml, 17,4 mmol) a ta. Se añadió DMAP (10 mg, 0,083 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NH₄Cl ac. sat., y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto esperado N-(2-cianopropan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,45 g, 7,71 mmol, rendimiento del 93 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 2,15 min; m/z (MH⁺): 189. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,76 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de 2-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida: Se añadió carbonato de potasio (2,94 g, 21,2 mmol) a una solución en agitación de N-(2-cianopropan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,0 g, 5,3 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (738 mg, 10,6 mmol) en EtOH (18 ml) a ta. La reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después, la reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró destilando azeotrópicamente con tolueno para dar el producto esperado 2-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida (1,0 g, 4,5 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco coherente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 0,35 min; m/z (MH⁺): 222. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A

fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 1,36 (d, J = 5,0 Hz, 6H), 1,12 (s, 9H).

5 Etapa 3: Preparación de N-(2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida: Se trató 2-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida (1,0 g, 4,5 mmol) en trietoximetano (7,5 ml, 45 mmol) con AcOH (7,5 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. Después, la reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x. El aceite de color amarillo resultante se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos) para dar el producto esperado N-(2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (750 mg, 3,24 mmol, rendimiento del 72 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 0,987 min; m/z (MH⁺): 232. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

25 Etapa 4: Preparación del compuesto del título: Se añadió clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina:HCl (6 ml, 12 mmol) (2,0 M en Et₂O) a una solución en agitación de N-(2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (750 mg, 3,24 mmol) en MeOH (6 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta. Después, la reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x para dar el producto esperado clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (500 mg, 3,06 mmol, rendimiento del 94 %) consistente con RMN, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,96 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).

30 **Clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-amina.** Etapa 1: Preparación de (R)-N-[1-ciano-1-(²H₃)metil(²H₃)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida: Se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (10 ml, 78 mmol) a una solución en agitación de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (9,5 g, 78 mmol), Acetona-d₆ (99,96 %D) (6,3 ml, 78 mmol), etóxido de titanio (IV) (35,6 g, 156 mmol) en DCM (130 ml) junto con tamices moleculares 3A activados (cilindrial) (20 g) a ta en un recipiente de presión de boca ancha de 350 ml. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La reacción se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 500 ml y mientras se agitaba se interrumpió con H₂O (10 ml) y se añadió Celite a la mezcla. Se formó una suspensión espesa, que después de 5 min de agitación se volvió menos viscosa. Esta suspensión se filtró a través de un lecho tricapa de Celite/Na₂SO₄/Celite, lavando con DCM. El filtrado se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, el producto de TLC (EtOAc al 75 %/Hex) se visualizó con un tinte de permanganato) para dar el producto esperado (8,8 g, 45,0 mmol, rendimiento del 58 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,09 min; m/z (MH⁺): 195. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,08 (s, 1H), 1,13 (s, 9H).

50 Etapa 2: Preparación de (Z)-N'-hidroxi-2-(²H₃)metil-2-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino)(²H₃)propimidamida: En un matraz de FR de 500 ml se añadió carbonato potásico (24,9 g, 180 mmol) a una solución en agitación de (R)-N-[1-ciano-1-(²H₃)metil(²H₃)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,8 g, 45 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (6,3 g, 90 mmol) en EtOH (150 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante una noche 16 h a 60 °C en una atmósfera de globo de N₂. Después, la reacción se dejó enfriar a ta y se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con EtOAc para retirar por filtración la mayoría del K₂CO₃. El filtrado se concentró y se recogió en EtOAc. Después, se añadió Celite a la mezcla y esta se filtró a través de otro lecho de Celite lavando con EtOAc para retirar por filtración del resto del K₂CO₃. El filtrado se concentró destilando azeotrópicamente con tolueno 2x para dar el producto esperado (6,1 g, 27 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco, consistente con CLEM y RMN; tiempo de retención de CL-EM: 0,98 min; m/z (MH⁺): 228. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 5,34 - 5,17 (m, 3H), 1,12 (s, 9H).

Etapa 3: Preparación de (R)-2-metil-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-il]propano-2-sulfinamida: Se trató (Z)-N'-hidroxi-2-(²H₃)metil-2-[[[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino](²H₃)propimidamida (6,1 g, 27 mmol) en trietoximetano (40,2 ml, 241 mmol) con AcOH (40 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. La reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x. El aceite de color amarillo resultante se absorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos (TLC con EtOAc al 70 %/Hex, visualizado con tinte de permanganato), para dar el producto esperado (5,1 g, 21 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite transparente, consistente con CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,13 min; m/z (MH⁺): 238. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de disolvente A al 98 %/disolvente B al 2 % a disolvente A al 98 %/disolvente B al 2 %, un tiempo de gradiente de 1,5 min, un tiempo de parada de 0,5 min, y un tiempo de análisis de 2 min donde el disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 1,08 (s, 9H).

Etapa 4: Preparación del compuesto del título: Se añadió clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-amina:HCl (42 ml, 84 mmol) (2,0 M en Et₂O) a una solución en agitación de (R)-2-metil-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-il]propano-2-sulfinamida (5,0 g, 21 mmol) en MeOH (42 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta. Después, la reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x para dar el producto esperado clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-amina (2,9 g, 17 mmol, rendimiento del 80 %) consistente con RMN, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,89 (s a, 3H).

Clorhidrato de 2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il](²H₆)propan-2-amina. Etapa 1: Preparación de (R)-2-metil-N-[2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il](²H₆)propan-2-il]propano-2-sulfinamida: Se trató (Z)-N'-hidroxi-2-(²H₃)metil-2-[[[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino](²H₃)propimidamida (140 mg, 0,616 mmol) en AcOH (0,5 ml) con [di-etoxi(²H)metoxi]etano (0,103 ml, 0,616 mmol) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante 40 h. La reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 2x. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos (Fr ~0,2 en EtOAc al 70 %/Hex, visualizado con tinte de permanganato), para dar el producto esperado (64 mg, 0,27 mmol, rendimiento del 44 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,09 min; m/z (MH⁺): 239. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,54 (s, 1H), 1,08 (s, 9H)

Etapa 2: Preparación del compuesto del título: Se añadió clorhidrato de 2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il](²H₆)propan-2-amina:HCl (0,5 ml, 1 mmol) (2,0 M en Et₂O) a una solución en agitación de (R)-2-metil-N-[2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il](²H₆)propan-2-il]propano-2-sulfinamida (60 mg, 0,25 mmol) en MeOH (0,5 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta. Después, la reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x para dar el producto esperado (41 mg, 0,24 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

2-(²H₃)Metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carboxilato de (²H₃)metilo. Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-cloropiridin-3-carboxilato de (²H₃)metilo: A una solución de ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (7,26 g, 30,7 mmol) en CD₃OD (50 ml) se le añadió 1 ml de H₂SO₄ conc. La mezcla se calentó a 60 °C. Después de 48 h a 60 °C, la mezcla se concentró y después se recogió en EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar aproximadamente 7,5 gramos del producto deseado en bruto. Este material se filtró instantáneamente sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 - 50 % en hexanos para dar el producto esperado (7,0 g, 28 mmol, rendimiento del 90 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,44 min; m/z (MH⁺): 253, 255. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxilato de (²H₃)metilo. Se disolvió sodio (3,4 g, 150 mmol) en Metanol-d₄ (30 ml) en un baño de agua a 25 °C. A continuación, a la solución de d₃-metóxido sódico se le añadió (²H₃)metil 5-bromo-2-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (10 g, 40 mmol) en forma de un sólido a ta. La

mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante varias horas, dando como resultado un precipitado de color blanco. La mezcla se inactivó con la adición de NH_4Cl ac. sat. y después se concentró para dar una mezcla ac. La mezcla se diluyó con EtOAc (35 ml) y HCl 1 M (50 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto esperado (7,6 g, 30 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de CL-EM: 1,47 min; m/z (MH⁺): 252, 254. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/ H_2O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H_2O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ^1H (500 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ 8,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación del compuesto del título: 2-($^2\text{H}_3$)metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carboxilato de ($^2\text{H}_3$)metilo; Se combinaron 5-bromo-2-($^2\text{H}_3$)metoxipiridin-3-carboxilato de ($^2\text{H}_3$)metilo (3,85 g, 15,3 mmol), BIS(PINACOLATO)DIBORO (7,76 g, 30,5 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,624 g, 0,764 mmol), y acetato potásico (3,75 g, 38,2 mmol), se desgasificaron, se cargaron de nuevo con N_2 y se recogieron en Dioxano (153 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 16 h. La CLEM mostró un pico principal M+H de 218, sin embargo, la TLC sugiere éster borónico. La mezcla se concentró y se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el éster borónico esperado (4,46 g, 14,9 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. La RMN es consistente con el éster borónico. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,30 (s, 12H). Tiempo de retención de CL-EM: 0,899 min; m/z (M+H ácido borónico observado): 218. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/ H_2O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H_2O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-($^2\text{H}_3$)metoxipiridin-3-carboxílico. Etapa 1: Preparación de 5-[6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-($^2\text{H}_3$)metoxipiridin-3-carboxilato de ($^2\text{H}_3$)metilo: Una mezcla seca de 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridin-3-carboxamida (5,7 g, 15 mmol), 2-($^2\text{H}_3$)metoxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carboxilato de ($^2\text{H}_3$)metilo (4,5 g, 15 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,1 g, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (7,3 g, 22 mmol) se desgasificó y se diluyó con DMF (180 ml)/Agua (18 ml). La mezcla se desgasificó y se calentó a 55 °C en una atmósfera de N_2 . La reacción se dejó en agitación a 55 °C durante 6 h. La CLEM mostró un pico con el M+H esperado de 476. La reacción se concentró a sequedad y se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/DCM, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado (3,85 g, 8,09 mmol, rendimiento del 54 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,62 min; m/z (MH⁺): 476. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm , usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de disolvente A al 98 %/disolvente B al 2 % a disolvente A al 98 %/disolvente B al 2 %, un tiempo de gradiente de 1,5 min, un tiempo de parada de 0,5 min, y un tiempo de análisis de 2 min donde el disolvente A fue MeOH al 10 %/ H_2O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H_2O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,59 - 8,50 (m, 2H), 8,32 - 8,26 (m, 2H), 8,06 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-($^2\text{H}_3$)metoxipiridin-3-carboxilato de ($^2\text{H}_3$)metilo. Se combinaron 5-[6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-($^2\text{H}_3$)metoxipiridin-3-carboxilato de ($^2\text{H}_3$)metilo (3,45 g, 7,25 mmol), 3,3,3-trifluoropropano-1-trifluoroborato (3,70 g, 18,1 mmol), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (1,35 g, 2,90 mmol), PdOAc_2 (0,326 g, 1,45 mmol) y carbonato de cesio (7,09 g, 21,8 mmol), se desgasificaron y se cargaron de nuevo con N_2 , después se recogieron en tolueno (250 ml) y agua (25 ml) a ta, después se calentaron a 80 °C. La reacción se dejó en agitación a esta temp. durante 16 h, una noche. La CLEM mostró la conversión completa a un pico con M+H de 538. La reacción se concentró a sequedad y se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/DCM, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-($^2\text{H}_3$)metoxipiridin-3-carboxilato de ($^2\text{H}_3$)metilo (2,99 g, 5,56 mmol, rendimiento del 77 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,69 min; m/z (MH⁺): 538. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm , usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de

disolvente A al 98 %/disolvente B al 2 % a disolvente A al 98 %/disolvente B al 2 %, un tiempo de gradiente de 1,5 min, un tiempo de parada de 0,5 min, y un tiempo de análisis de 2 min donde del disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 - 8,46 (m, 2H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,0, 5,4 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,42 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 5H).

Etapa 3: Preparación del intermedio del título: Ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico. Se disolvió 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxilato de (²H₃)metilo (2,9 g, 5,4 mmol) en THF (28 ml) y MeOH (28 ml). Se añadió NaOH ac. 1 M (27 ml, 27 mmol) a ta. La reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M, y NaCl sat. La fase orgánica se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno 3x para dar ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (2,8 g, 5,3 mmol, rendimiento del 98 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,59 min; m/z (MH⁺): 521. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de disolvente A al 98 %/disolvente B al 2 % a disolvente A al 98 %/disolvente B al 2 %, un tiempo de gradiente de 1,5 min, un tiempo de parada de 0,5 min, y un tiempo de análisis de 2 min donde del disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,13 (s a, 1H), 8,53 - 8,46 (m, 1H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 5H).

Ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico. Se combinaron 2-metilbutan-2-olato sódico (116 mg, 1,05 mmol), ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(cloro]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (100 mg, 0,210 mmol), 2,2,2-trifluoroetanamina (104 mg, 1,05 mmol), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (17 mg, 0,021 mmol), se desgasificaron, y se recogieron en dioxano (4 ml) a ta y después se calentó a 90 °C durante 2 h. La CLEM mostró un pico principal con M+H de 522. La reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C18, usando un gradiente de H₂O/CH₃CN adecuadamente tamponado, y se concentró para dar el producto esperado (40 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 37 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,58 min; m/z (M+H ácido borónico observado): 522. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,06 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 8,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 9,0, 5,4 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 2,80 (d, J = 4,6 Hz, 3H).

Ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-metoxipiridin-3-carboxílico. Etapa 1: Preparación de 5-[6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo: Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridin-3-carboxamida (1,15 g, 2,99 mmol), 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo disponible en el mercado (1,05 g, 3,58 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,517 g, 0,448 mmol) y carbonato de cesio (1,95 g, 5,97 mmol) se desgasificó/cargó con N₂ y se diluyó con agua (5 ml)/DMF (5 ml). Después, la mezcla resultante se desgasificó, se cargó con N₂, y se calentó en un baño de aceite a 65 °C y se dejó en agitación en una atmósfera de N₂ durante 4 h. La CLEM mostró el producto deseado, así como un poco de MP. La reacción se detuvo enfriando a ta y, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y HCl sat. 1 M. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el sólido resultante se filtró instantáneamente sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc 0 - 100 % en hexanos a lo largo de 12 VC y después se mantuvo a EtOAc al 100 % a lo largo de 8 VC para dar 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotinato de metilo (630 mg, 1,31 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color castaño. Tiempo de retención de CL-EM: 1,69 min; m/z (M+H ácido borónico observado): 470. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un

Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 5,91 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,99 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

- 5 Etapa 2: Preparación de 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo. Se desgasificaron 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotinato de metilo (600 mg, 1,28 mmol), 3,3,3-trifluoropropano-1-trifluoroborato (651 mg, 3,19 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (238 mg, 0,511 mmol), PdOAc₂ (57,3 mg, 0,255 mmol), carbonato de cesio (1250 mg, 3,83 mmol) y se cargaron de nuevo con N₂, después se disolvieron en tolueno (2 ml) y
 10 agua (0,2 ml) a ta y después se calentaron a 80 °C. La reacción se dejó en agitación 16 h. La CLEM indicó un pico principal con el M+H esperado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M, y NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo. Este sólido se filtró instantáneamente sobre gel de sílice (Biotage) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 - 100 % en hexanos a lo largo de 15 VC para dar 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotinato de metilo (0,638 g, 1,20 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de CL-EM: 2:12 min; m/z (MH⁺): 532. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 - 8,46 (m, 2H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 5H).
 25 Etapa 3: Preparación del compuesto del título: Ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-metoxipiridin-3-carboxílico. Se añadió NaOH (2,97 ml, 2,97 mmol) (ac. 1 M) a una solución en agitación de 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotinato de metilo (158 mg, 0,297 mmol) en MeOH (3 ml)/THF (3 ml) a 60 °C. La reacción se dejó en agitación durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. La fase orgánica se concentró destilando azeotrópicamente con tolueno para dar el producto esperado ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotínico (157 mg, 0,303 mmol) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 1,70 min; m/z (MH⁺): 518. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,16 (s a, 1H), 8,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2H), 2,85 - 2,81 (m, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 2H).

- 45 **Ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-metoxipiridin-3-carboxílico.** Se añadió 2-metilbutan-2-olato sódico (0,281 g, 2,55 mmol) a una solución en agitación de 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotinato de metilo (0,120 g, 0,255 mmol), 2,2,2-trifluoroetanamina (0,253 g, 2,55 mmol), cloro[2-(diciclohexilfosfina)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (0,020 g, 0,026 mmol), en dioxano (2,55 ml) a 100 °C. Inmediatamente, la mezcla de reacción se volvió de color ámbar oscuro. La CLEM después de 1 h muestra la conversión completa en el producto acoplado deseado con desprotección simultánea del tButil éster. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró para dar un sólido seco. El sólido resultante se recogió en EtOAc y se diluyó con HCl 1 M. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo. Después, este sólido se trituró con DCM (25 ml) durante 3 h. Los sólidos se filtraron para dar el ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotínico deseado (110 mg, 0,21 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de CL-EM: 1,68 min; m/z (M+H ácido borónico observado): 519. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,2, 6,1 Hz, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 3H), 4,18 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

65

Ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico. Etapa 1: Preparación de 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo: Se combinaron 5-[6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxilato de (²H₃)metilo (125 mg, 0,263 mmol), metanosulfonato de dicitohexil[3,6-dimetoxi-2-[2,4,6-tris(propan-2-il)fenil]fenil]fosfano[2-(2-aminofenil)fenil]paladio (24 mg, 0,026 mmol), KOH (118 mg, 2,10 mmol) en dioxano (4,8 ml) y agua (0,48 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Después, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. La fase orgánica se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno 2x para dar el producto de alcohol esperado. El material en bruto se recogió en Cs₂CO₃ (148 mg, 0,454 mmol) en DMF (2,3 ml) y se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (393 ml, 2,72 mmol) a ta. La reacción se dejó en agitación durante una noche 16 h. Después, la reacción se concentró y se absorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/DCM, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado (78 mg, 0,130 mmol) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 2,0 min; m/z (M+H): 605. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título: Ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico. Se añadió NaOH ac. 1 M (1,3 ml, 1,3 mmol) a una solución en agitación de 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo (78 mg, 0,13 mmol) en THF (0,65 ml) y MeOH (0,65 ml) a ta. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La CLEM mostró un pico con el M+H esperado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M, y NaCl sat. La fase orgánica se concentró destilando azeotrópicamente con tolueno para dar ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (65 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 96 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,69 min; m/z (M+H): 523. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 5,13 (c, J = 8,9 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 4,6 Hz, 3H).

Clorhidrato de 2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propan-2-amina. Etapa 1: Preparación de 2-metil-N-{2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propan-2-il}propano-2-sulfonamida: Se trató (Z)-2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida (140 mg, 0,633 mmol) en AcOH (4 ml) con [dietoxi(²H)metoxi]etano (0,106 ml, 0,633 mmol) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. La CLEM mostró un pico principal con el M+H esperado. La reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos (Fr ~0,2 en EtOAc al 70 %/Hex, visualizado con tinte de permanganato), para dar el producto esperado (27 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 18 %) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 1,47 min; m/z (MH+): 233. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. Etapa 2: Preparación del compuesto del título: Se añadió clorhidrato de 2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propan-2-amina:HCl (1,0 ml, 1,9 mmol) (2 M in Et₂O) a una solución en agitación de 2-metil-N-{2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propan-2-il}propano-2-sulfonamida (27 mg, 0,12 mmol) en MeOH (1 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 2 h y después se concentró destilando azeotrópicamente con tolueno para dar el producto esperado (15 mg, 0,091 mmol, rendimiento del 78 %) consistente según RMN. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 1,77 (s, 6H).

Clorhidrato de 1-ciclopropil-1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etan-1-amina. Etapa 1: Preparación de (R)-N-[(1E/Z)-1-ciclopropiletilideno]-2-metilpropano-2-sulfonamida: Se añadieron secuencialmente (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (6,05 g, 49,9 mmol) y etóxido de titanio (IV) (22 g, 95 mmol) a una solución de 1-ciclopropiletanona (4,71 ml, 47,6 mmol) en THF (95 ml) a ta en un recipiente a presión. La mezcla se agitó a 55 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (se formó un precipitado), seguido de EtOAc. Se añadió Celite y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La fase orgánica se lavó con H₂O, y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y

se concentró. El residuo se absorbió sobre Celite, se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos) para dar el producto esperado (5,89 g, 31,4 mmol, rendimiento del 66 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,56 min; m/z (MH⁺): 188. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,96 - 0,89 (m, 4H).

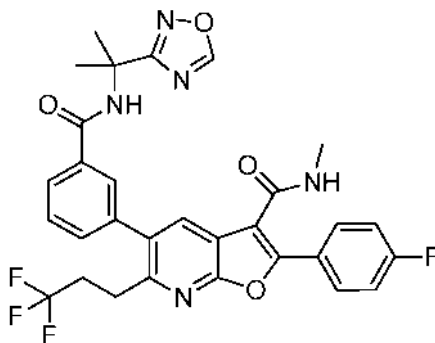
Etapa 2: Preparación de (R)-N-(1-ciano-1-ciclopropiletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. Se añadió etóxido de titanio (IV) (7,06 g, 31,0 mmol) a una solución en agitación de (R)-N-(1-ciclopropiletilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,8 g, 31 mmol) y cianuro de trimetilsililo (8,30 ml, 61,9 mmol) en DCM (155 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se interrumpió con H₂O y se añadió Celite a la mezcla, que posteriormente se filtró a través de un lecho tricapa de Celite/Na₂SO₄/Celite, lavando con DCM. El filtrado que se concentró, se absorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, TLC (AE al 75 %/Hex) visualizado con un tinte de permanganato) para dar 300 mg, 1,40 mmol del diastereómero de elusión más rápida (10:1) así como 366 mg, 1,71 mmol del diastereómero de elusión más lenta (1:10) ambos consistentes con la RMN. Además, se recuperaron 2,7 g, 14 mmol de material de partida. Primer diastereómero en eluirse: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,10 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,71 - 0,56 (m, 3H), 0,43 - 0,37 (m, 1H); Segundo diastereómero en eluirse: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,07 (s, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,67 - 0,57 (m, 3H), 0,50 - 0,45 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de (Z)-2-ciclopropil-N'-hidroxi-2-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}propimidamida. Se añadió carbonato de potasio (774 mg, 5,60 mmol) a una solución en agitación del primer diastereómero de elusión (R)-N-(1-ciano-1-ciclopropiletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (300 mg, 1,40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (195 mg, 2,80 mmol) en EtOH (4,7 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación 16 h durante una noche a 50 °C. La reacción se dejó enfriar a ta y después se añadió Celite a la mezcla de reacción y se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró para dar el producto esperado (321 mg, 1,30 mmol, rendimiento del 93 %) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 1,09 min; m/z M+H: 248. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Etapa 4: Preparación de (R)-N-[1-ciclopropil-1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida. Se trató (Z)-2-ciclopropil-2-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-N'-hidroxipropanimidamida (321 mg, 1,30 mmol) en trietoximetano (2,0 ml, 12 mmol) con AcOH (2 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. La CLEM mostró un pico principal con el M+H esperado. La reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 2x. El aceite de color amarillo resultante se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos (Fr ~0,2 en EtOAc al 70 %/Hex, visualizado con tinte de permanganato), para dar el producto esperado (primer diastereómero de elusión, 120 mg, 0,466 mmol, rendimiento del 36 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,21 min; m/z M+H: 258. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 1,53 - 1,49 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,49 - 0,40 (m, 4H).

Etapa 5: Clorhidrato de 1-ciclopropil-1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etan-1-amina. Se añadió HCl (1 ml, 2 mmol) (2,0 M en Et₂O) a una solución en agitación de (R)-N-(1-ciclopropil-1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (120 mg, 0,466 mmol) en MeOH (1 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta. Después, la reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x para dar el producto esperado, clorhidrato de 1-ciclopropil-1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etanamina (87 mg, 0,46 mmol, rendimiento del 98 %) consistente con RMN, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 9,38 (s, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,44 (s, 1H), 0,74 - 0,66 (m, 2H), 0,62 - 0,56 (m, 1H), 0,51 - 0,45 (m, 1H).

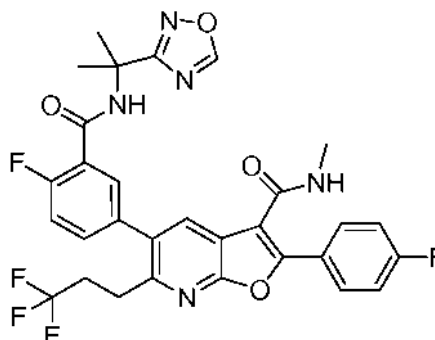
Ejemplo 1



5 **5-(3-((2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)carbamoyl)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.** Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametilisourio (V) (879 mg, 2,31 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-yl)benzoico (750 mg, 1,54 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,81 ml, 4,6 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amina (277 mg, 1,70 mmol) en DMF
10 (10 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/DCM, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado 5-(3-((2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)carbamoyl)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida (711 mg, 1,17 mmol, rendimiento del 76 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,76 min; m/z (MH⁺): 596. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (c, J = 4,3 Hz, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,82 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,71 (s, 6H); RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) δ 173,9, 166,4, 165,7, 162,4, 163,0 (d, J = 247,5 Hz), 158,7, 151,9, 151,3, 138,7, 134,7, 133,0, 132,2, 131,6, 129,9 (d, J = 8,2 Hz), 128,4, 127,1, 127,4 (c, J = 275,0 Hz), 125,2, 117,5, 116,0 (d, J = 22,5 Hz), 112,6, 51,1, 31,4 (c, J = 27,5 Hz), 27,2, 26,6, 26,2; RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-d₆) δ 64,8, -109,9 HRMS (+IEN)(MH⁺) Calc. para C₃₀H₂₆F₄N₅O₄: 596,1915, Encontrado 596,1901; IR (polvo de KBr) 3600-2800, 1650-1638, 1510 cm⁻¹. Anal Calc. (%) para C₃₀H₂₅F₄N₅O₄: C 60,50, H 4,23, N 11,76, Encontrado: C 60,61, H 4,01, N 11,56.

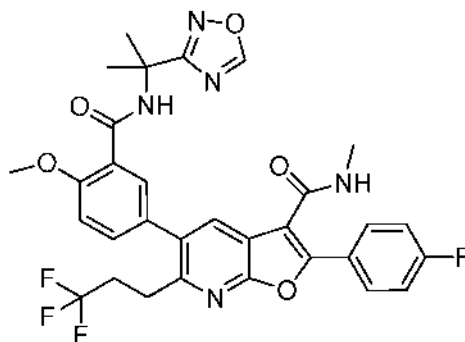
30 Se prepararon dispersiones secas de nebulización (SDD) a 10 %, 15 %, y 25 % de principio activo con HPMCAS-MG (calidad granular media de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa) usando secadores de micronebulización Bend Research Mini SD y Pro-C-pT. Se prepararon dos SDD adicionales al 15 % de principio activo con HPMCAS-HG y PVP VA64 usando un secador de micronebulización Bend Research Mini SD. Las SDD se prepararon con principio activo y copolímeros. Las SDD que usan HPMCAS-MG y -HG se prepararon usando una solución de THF/agua (95:5) y el PVP VA64 se preparó usando acetona. La temperatura de entrada del aparato de secado por nebulización es normalmente de aproximadamente 60-100 °C, mientras que la temperatura en la salida es de aproximadamente 30-60 °C.

Ejemplo 2



5-(3-((2-(1,2,4-Oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoil)-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (23 mg, 0,059 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-fluoro-5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (20 mg, 0,040 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,021 ml, 0,12 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (10 mg, 0,059 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 20-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente por CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 50-90 % durante 30 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente por CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 40-80 % durante 40 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 7,7 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,04 min; M+H: 614. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,03 min; M+H: 614. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 - 8,48 (m, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,85 - 2,69 (m, J = 3,7 Hz, 5H), 1,68 (s, 6H).

Ejemplo 3



5-(3-((2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoil)-4-metoxifenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida

Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (33 mg, 0,087 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico (30 mg, 0,058 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,030 ml, 0,17 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (14 mg, 0,087 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 30 min. Después, la mezcla de reacción en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 25-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente por CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 0-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 10,7 mg, y su pureza

estimada según análisis de CLEM fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,12 min; M+H: 626. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,00 min; M+H: 626. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 - 8,46 (m, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 5H), 1,72 (s, 6H).

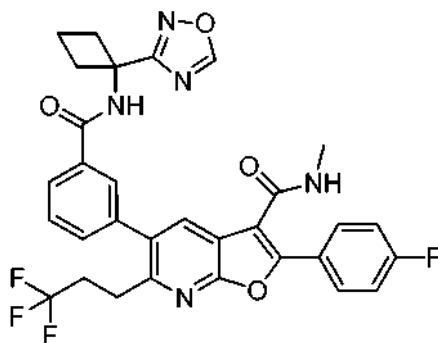
N-(1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. Etapa 1: Preparación de N-ciclobutilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida: Se añadieron secuencialmente 2-metilpropano-2-sulfinamida (4,32 g, 35,7 mmol) y etóxido de titanio (IV) (16,3 g, 71,3 mmol) a una solución de ciclobutanona (2,5 g, 35,7 mmol) en THF (102 ml) a 22 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada en agitación de cloruro sódico (60 ml). Se añadió Celite a la suspensión y se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con acetato de etilo (300 ml). El filtrado se lavó con salmuera y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró, produciendo un aceite que se purificó sobre gel de sílice (Biotage, columna de 25 g, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado N-ciclobutilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,6 g, 27 mmol, rendimiento del 74 %) consistente según RMN. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,59 - 3,22 (m, 2H), 3,21 - 3,03 (m, 2H), 2,12 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de N-(1-cianociclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: Se añadió etóxido de titanio (IV) (3,03 g, 13,3 mmol) a una solución en agitación de cianuro de trimetilsililo (7,12 ml, 53,1 mmol) y N-ciclobutilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,6 g, 27 mmol) en DCM (100 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 16 h. Se añadió cuidadosamente 1,7 ml más de TMS-CN, seguido de 1,5 g de TiOEt₄. La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat., y NaCl sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar N-(1-cianociclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,5 g, 22 mmol, rendimiento del 85 %) consistente según RMN. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,62 - 2,34 (m, 2H), 2,26 - 2,02 (m, 2H), 1,26 (s, 9H).

Etapa 3: Preparación de (Z)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxyciclobutanocarboximidamida: Se añadió carbonato de potasio (1,38 g, 9,98 mmol) a una solución en agitación de clorhidrato de hidroxilamina (347 mg, 4,99 mmol) y N-(1-cianociclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg, 2,50 mmol) en EtOH (8 ml) a ta. Después, la reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró y el residuo resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, seguido de NaCl sat. (ac). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto esperado (Z)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxyciclobutanocarboximidamida (305 mg, 1,31 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco coherente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 0,456 min; m/z (MH⁺): 234. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 1H), 1,731,62 (m, 1H), 1,13 (s, 9H).

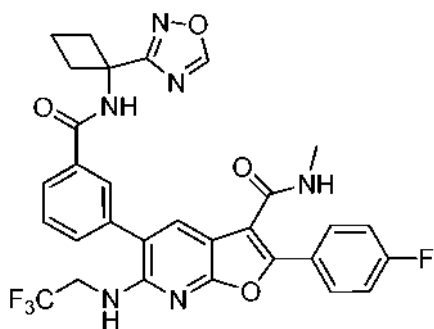
Etapa 4: Preparación del compuesto del título: Se recogió (Z)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxyciclobutanocarboximidamida (300 mg, 1,29 mmol) en dioxano (6 ml) y se trató con N,N-dimetilformamida dimetil acetal (2,6 ml, 19 mmol) a ta. Después, la reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. La CLEM mostró que el material de partida se había consumido. El M+H esperado de 244 se observó en uno de los picos menores. La reacción se concentró a alto vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de H₂O/CH₃CN tamponado con NH₄OAc, y se concentró para dar N-(1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (45 mg, 0,19 mmol, rendimiento del 14 %) en forma de un aceite de color pardo claro consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 1,31 min; m/z (MH⁺): 244. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Ejemplo 4



5 **5-(3-((1-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)ciclobutil)carbamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.** Se recogió N-(1-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (45 mg, 0,19 mmol) en 1 ml de MeOH y se trató con 1 ml de HCl (2 M en Et₂O) a ta y se dejó en agitación durante 30 min a ta. Después, la reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x para dar clorhidrato de 1-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)ciclobutanamina (32 mg, 0,18 mmol). Después se combinaron 14 mg (0,077 mmol) de este material con ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (25 mg, 0,051 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,027 ml, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) a ta. A esta solución en agitación se le añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilurionio (V) (29 mg, 0,077 mmol). La mezcla se dejó en agitación a ta durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 40-80 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 20,2 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,02 min; M+H: 608. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,06 min; M+H: 608. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,55 - 8,46 (m, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,98 (s, 3H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 5H), 2,67 - 2,56 (m, 4H), 2,10 - 1,99 (m, 2H).

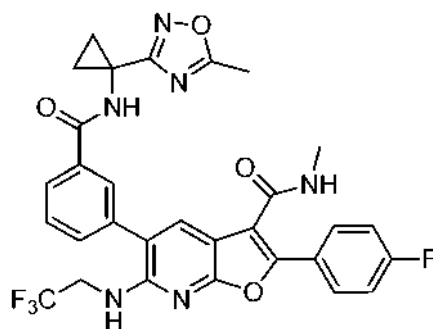
Ejemplo 5



35 **5-(3-((1-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)ciclobutil)carbamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.** Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilurionio (V) (29 mg, 0,077 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (25 mg, 0,051 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,027 ml, 0,15 mmol) y clorhidrato de 1-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)ciclobutanamina (14 mg, 0,077 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta. durante 30 min. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 40-80 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %;

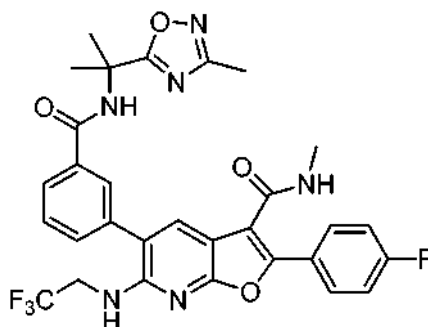
Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 4,0 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min. Tiempo de retención: 2,95 min; M+H: 609. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min. Tiempo de retención: 3,02 min; M+H: 609. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,42 - 8,32 (m, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 6,65 - 6,59 (m, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 2,79 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,68 - 2,55 (m, 4H), 2,10 - 2,00 (m, 2H).

Ejemplo 6



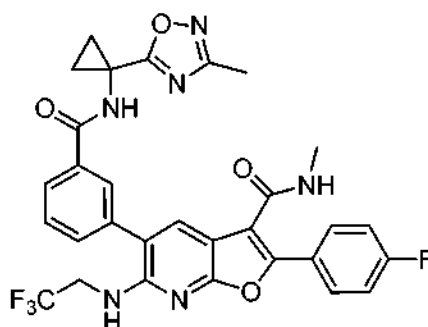
2-(4-Fluorofenil)-N-metil-5-(3-((1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)carbamoil)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (23 mg, 0,062 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (20 mg, 0,041 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,022 ml, 0,12 mmol) y clorhidrato de 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropanamina (18 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. Después, por separado se recogió una cantidad adicional de la amine: clorhidrato de 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropanamina (18 mg, 0,10 mmol) en 2 ml de una mezcla 1:1 de DMF: N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y después se concentró. El residuo resultante junto con más cantidad de ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (20 mg, 0,041 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,022 ml, 0,12 mmol), y hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (23 mg, 0,062 mmol) se añadió a la mezcla de reacción original y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h a ta. La mezcla en bruto se purificó por CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 30-70 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 2,3 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,77 min; M+H: 609. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,81 min; M+H: 609. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 4H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 6,65 - 6,58 (m, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,37 - 1,30 (m, 2H).

Ejemplo 7



5 **2-(4-fluorofenil)-N-metil-5-(3-((2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)carbamoil)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.** Se recogió ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (40 mg, 0,082 mmol) en DMF (1 ml) y se trató con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (43 ml, 0,25 mmol), clorhidrato de 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-amina (17 mg, 0,098 mmol), seguido de hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (47 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h, después la reacción se interrumpió con MeOH (1 ml) y la mezcla en bruto se purificó por CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 50-90 % durante 40 minutos, después una parada de 4 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 17,0 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 96 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,95 min; M+H: 611. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,89 min; M+H: 611. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 8,01 - 7,88 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,34 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 2H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,70 (s, 6H).

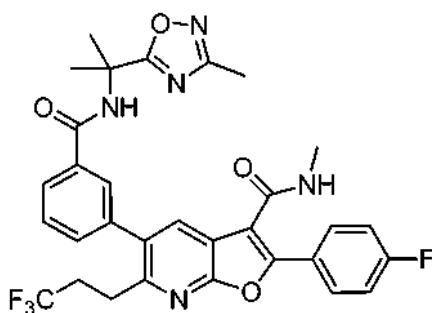
Ejemplo 8



35 **2-(4-Fluorofenil)-N-metil-5-(3-((1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)carbamoil)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.** Se recogió ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (40 mg, 0,082 mmol) en DMF (1 ml) y se trató con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (43 ml, 0,25 mmol), clorhidrato de 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropanamina (17 mg, 0,098 mmol), seguido de hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (47 mg, 0,12 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 1 h. Después, la reacción se interrumpió con MeOH (1 ml) y la mezcla en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 20-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante

evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 15,4 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,87 min; M+H: 609. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,84 min; M+H: 609. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,42 - 8,32 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 4H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,67 - 1,63 (m, 2H), 1,52 - 1,47 (m, 2H).

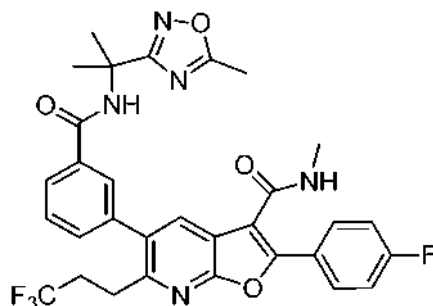
Ejemplo 9



2-(4-Fluorofenil)-N-metil-5-(3-((2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)carbamoyl)fenil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida. Etapa 1: Preparación de clorhidrato de 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-amina: Se añadió en porciones CDI (886 mg, 5,47 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (1,01 g, 4,97 mmol) en DMF (2,0 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 5 h dando como resultado una suspensión. Se añadió (Z)-N'-hidroxiacetimidamida (442 mg, 5,96 mmol) y la reacción se volvió de nuevo una solución después de observarse un desprendimiento menor de gas. Esta mezcla se dejó en agitación durante 1 h a ta y después 100 °C durante 16 h. La reacción se concentró y después se diluyó con Et₂O y se lavó con H₂O. La fase orgánica se concentró, se recogió en Et₂O y se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min y después se concentró destilando azeotrópicamente con tolueno 2x. El sólido resultante se trituró con Et₂O para dar el clorhidrato de 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-amina (545 mg, 3,07 mmol, rendimiento del 62 %) consistente según RMN. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s a, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,71 (s, 6H).

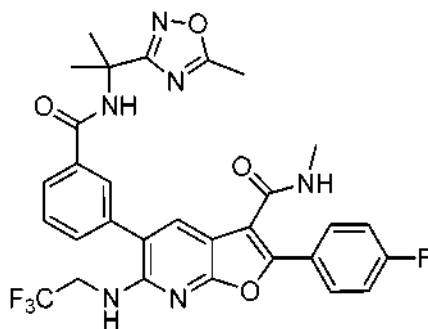
Etapa 2: Preparación del compuesto del título: Se recogió ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (30 mg, 0,062 mmol) en DMF (1 ml) y se trató con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (32 ml, 0,19 mmol), clorhidrato de 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-amina (13 mg, 0,074 mmol), seguido de hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (35 mg, 0,093 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 40-80 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 18,1 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,02 min; M+H: 610. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,06 min; M+H: 610. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,56 - 8,46 (m, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,98 - 7,86 (m, 3H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 5H), 1,70 (s, 6H).

Ejemplo 10



5 **2-(4-Fluorofenil)-N-metil-5-(3-((2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoil)fenil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.** Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,043 ml, 0,25 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (15 mg, 0,031 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (18 mg, 0,046 mmol) y 1,2,4-oxadiazol-3-metanamina, clorhidrato de $\alpha,\alpha,5$ -trimetilo (5,5 mg, 0,031 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. La CLEM
10 mostró la reacción completa. La solución se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 20-80 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 2,4 mg, y su pureza
15 estimada según análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters
20 BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. Tiempo de retención de CL-EM: 1,86 min; m/z (MH⁺): 610. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD - 10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo
25 de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,05 (s a, 2H), 8,00 - 7,86 (m, 3H), 7,61 (d, J = 111,0 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,03 - 2,97 (m, 2H), 3,2 - 2,81 (s, 3H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).

Ejemplo 11



40 **2-(4-fluorofenil)-N-metil-5-(3-((2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoil)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.** Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,043 ml, 0,25 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (15 mg, 0,031 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-

b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (18 mg, 0,046 mmol) y 1,2,4-oxadiazol-3-metanamina, clorhidrato de α,α -5-trimetilo (5,5 mg, 0,031 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta. durante 1 h. La CLEM mostró la reacción completa. La solución se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Tampón: acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 20-95 % durante 10,9 minutos, después una parada de 4,0 minutos a B al 95 %; Caudal: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 2,3 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. Tiempo de retención de CL-EM: 1,81 min; m/z (MH⁺): 611. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s a, 1H), 8,38 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,00 - 7,84 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,34 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,63 (s a, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 2,79 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).

3-(2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de terc-butilo. Se combinaron 2-metilbutan-2-olato de sodio (229 mg, 2,08 mmol), 3-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de *terc*-butilo (200 mg, 0,416 mmol), 2,2,2-trifluoroetanamina (206 mg, 2,08 mmol), cloro[2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (33 mg, 0,042 mmol), se desgasificaron, y se recogieron en dioxano (8,3 ml) a ta y después se calentó a 80 °C. La CLEM a los 30 min mostró un pico principal con M+H coincidiendo con el del producto esperado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 M, y NaCl ac. sat. La fase orgánica se concentró y se trituró con DCM para dar el producto esperado, 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de *terc*-butilo (130 mg, 0,239 mmol, rendimiento del 58 %) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 2,13 min; m/z (MH⁺): 544. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

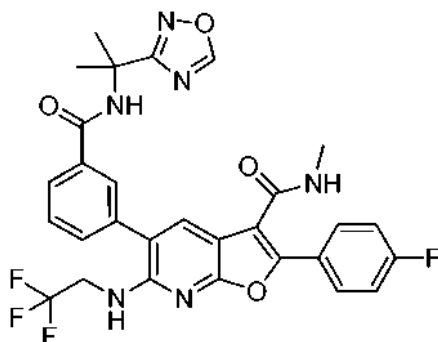
Ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico. Se añadió TFA (921 μ l, 119 mmol) a una solución en agitación de 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de *terc*-butilo (130 mg, 0,239 mmol) en DCM (2,4 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 2 h y después se concentró destilando azeotrópicamente con tolueno a sequedad. El sólido resultante se trituró con DCM para dar el producto esperado, ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (97 mg, 0,20 mmol, rendimiento del 83 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,73 min; m/z (MH⁺): 488. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s a, 1H), 8,37 - 8,30 (m, J = 4,5 Hz, 1H), 8,05 - 7,94 (m, 4H), 7,70 - 7,66 (m, 3H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,23 - 4,10 (m, J = 3,0 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

Ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico. Se combinaron 2-metilbutan-2-olato de sodio (333 mg, 3,02 mmol), ácido 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico (275 mg, 0,605 mmol), 2,2,2-trifluoroetanamina (299 mg, 3,02 mmol), cloro[2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil][2-(2-

aminoetil)fenil]paladio (II) (48 mg, 0,060 mmol), se desgasificaron, y se recogieron en dioxano (12 ml) a ta, y después se calentó a 90 °C. La reacción se dejó en agitación durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 M y NaCl ac. sat. La fase orgánica se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de H₂O/CH₃CN adecuadamente tamponado, y se concentró para dar el producto esperado, ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxi-benzoico (41 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 13 %) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 1,87 min; m/z (MH⁺): 518. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Ácido 2-fluoro-5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico. Se combinaron 2-metilbutan-2-olato de sodio (311 mg, 2,82 mmol), ácido 5-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoico (250 mg, 0,565 mmol), 2,2,2-trifluoroetamina (280 mg, 2,82 mmol), cloro[2-(diciohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (45 mg, 0,056 mmol), se desgasificaron, y se recogieron en dioxano (12 ml) a ta, y después se calentó a 90 °C durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 M, y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido resultante se trituró con DCM para dar 250 mg de material en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de H₂O/CH₃CN adecuadamente tamponado, y se concentró para dar el producto esperado, ácido 2-fluoro-5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (100 mg, 0,198 mmol, rendimiento del 35 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,74 min; m/z (MH⁺): 506. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,34 (s a, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 2,80 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

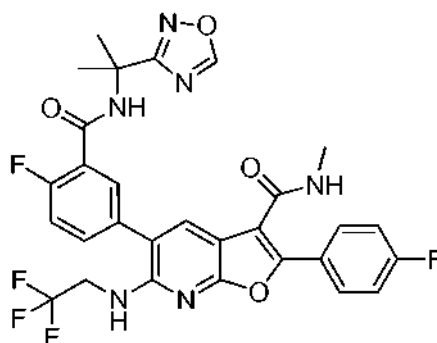
Ejemplo 12



5-(3-((2-(1,2,4-Oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (117 mg, 0,308 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (100 mg, 0,205 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,11 ml, 0,62 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (50 mg, 0,31 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de H₂O/CH₃CN adecuadamente tamponado, y se concentró para dar el producto esperado, 5-(3-((2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida (61 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 49 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,73 min; m/z (MH⁺): 597. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna 3u C18, 2,0 x 30 mm, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo

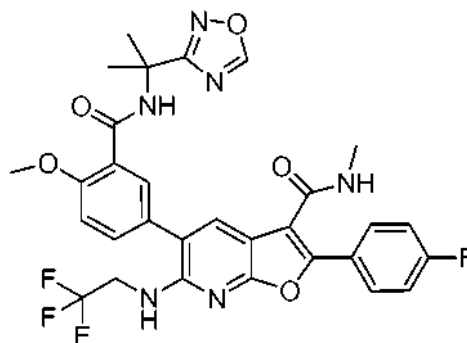
de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 6,63 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 2,80 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,70 (s, 6H).

Ejemplo 13



5-(3-((2-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)carbamoyl)-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (20 mg, 0,053 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-fluoro-5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-yl)benzoico (18 mg, 0,036 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,019 ml, 0,11 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amina (7,6 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta. durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 30-70 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 15,9 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,92 min; M+H: 615. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,91 min; M+H: 615. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,41 - 8,34 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 2,80 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,69 (s, 6H).

Ejemplo 14



5-(3-((2-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)carbamoyl)-4-metoxifenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (22 mg, 0,058 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-(2-(4-

fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico (20 mg, 0,039 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,020 ml, 0,12 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (10 mg, 0,058 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 30 min. Después, la mezcla de reacción en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 20-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 9,5 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,02 min; M+H: 627. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,85 min; M+H: 627. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,73 (s, 6H).

Clorhidrato de 1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropanamina. Etapa 1: Preparación de N-(1-cianociclopropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: Se añadió cloruro 2-metilpropano-2-sulfínico (1,0 ml, 8,4 mmol) a una solución en agitación de clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (1 g, 8 mmol) en diclorometano (21 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,0 ml, 17 mmol) a 0 °C. Se añadió DMAP (10 mg, 0,084 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 2 h a ta. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NH₄Cl ac. sat., y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto esperado, N-(1-cianociclopropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 8,1 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 1,40 min; m/z (MH⁺): 187. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

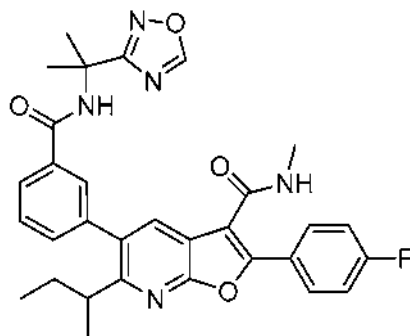
Etapa 2: Preparación de (Z)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxyciclopropanocarboximidamida: Se añadieron carbonato de potasio (4,45 g, 32,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,1 g, 16 mmol) a una solución en agitación de N-(1-cianociclopropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 8,1 mmol) en EtOH (27 ml) a ta. La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Después, la reacción se dejó enfriar a ta. Se añadió Celite y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite lavando con 100 ml de EtOAc. El filtrado se concentró para dar el producto esperado, (Z)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxyciclopropanocarboximidamida (1,7 g, 7,8 mmol, rendimiento del 96 %) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 1,09 min; m/z (MH⁺): 220. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Etapa 3: Preparación de N-(1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: Se trató (Z)-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxyciclopropanocarboximidamida (1,0 g, 4,6 mmol) en trietoximetano (6,0 ml, 36 mmol) con AcOH (6 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. La reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x. El aceite de color amarillo resultante, que se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos (Fr - aproximadamente 2 en EtOAc al 70 %/Hex) para dar el producto esperado N-(1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (340 mg, 1,5 mmol, rendimiento del 33 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 1,06 min; m/z (MH⁺): 230. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s,

1H), 6,36 (s, 1H), 1,57 - 1,51 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 3H), 1,15 (s, 9H).

Etapa 4: Preparación del compuesto del título: Clorhidrato de 1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropanamina: Se añadió HCl (3 ml, 6 mmol) (2,0 M en Et₂O) a una solución en agitación de N-(1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (340 mg, 1,5 mmol) en MeOH (3 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta. Después, la reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 3x para dar el producto esperado, clorhidrato de 1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropanamina (220 mg, 1,38 mmol, rendimiento del 93 %) consistente con RMN, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9,29 (s, 1H), 1,65 - 1,61 (m, 2H), 1,61 - 1,58 (m, 2H).

Ejemplos 15 y 16



5-(3-((2-(1,2,4-Oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoyl)fenil)-6-(sec-butil)-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridin-3-carboxamida y separación en isómeros puros. Etapa 1: Preparación de 3-(6-(but-2-en-2-il)-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de (E)-terc-butilo: Se combinaron en seco 3-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de terc-butilo (250 mg, 0,520 mmol), (Z)-but-2-en-2-il-trifluoroborato de potasio (100 mg, 0,617 mmol), 6-(dodiclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-sulfonato de potasio (107 mg, 0,208 mmol), diacetoxipaladio (23,3 mg, 0,104 mmol), carbonato de cesio (254 mg, 0,780 mmol), se desgasificaron con N₂ y se recogieron en DMF (4,7 ml) y agua (0,47 ml) y se calentaron a 80 °C durante 1 h. Después, la reacción se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno y la mezcla en bruto se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado, 3-(6-(but-2-en-2-il)-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de (E)-terc-butilo (118 mg, 0,236 mmol, rendimiento del 45 %) consistente según CLEM y RMN. Tiempo de retención de CL-EM: 2,22 min; m/z (MH⁺): 501. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 - 8,43 (m, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 5,44 - 5,37 (m, 1H), 2,83 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,87 - 1,82 (m, 3H), 1,59 - 1,52 (m, 12H).

Etapa 2: Preparación de 3-(6-(sec-butil)-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de terc-butilo: Se añadió Pd/C (50 mg, 0,047 mmol, 10 %) a una solución en agitación de 3-(6-(but-2-en-2-il)-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de (E)-terc-butilo (118 mg, 0,236 mmol) en EtOH (4,7 ml) a ta. La reacción se puso en una bomba Parr y se cargó con 0,34 MPa (50 psi) de H₂ y la mezcla se dejó en agitación durante 16 h a ta. Se añadió Celite a la mezcla de reacción y la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró para dar el producto esperado, 3-(6-(sec-butil)-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de terc-butilo (118 mg, 0,235 mmol, rendimiento del 100 %) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 2,38 min; m/z (MH⁺): 503. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 2 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato de amonio 10 mM. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Etapa 3: Preparación de ácido 3-(6-(sec-butil)-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico: Se añadió TFA (0,90 ml, 12 mmol) a una solución en agitación de 3-(6-(sec-butil)-2-(4-fluorofenil)-3-(metil-

carbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoato de terc-butilo (118 mg, 0,235 mmol) en DCM (2,3 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación durante 2 h y después se concentró a sequedad destilando azeotrópicamente con tolueno 2x. El sólido resultante se trituró con DCM para dar ácido 3-(6-(sec-butil)-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (98 mg, 0,22 mmol, rendimiento del 93 %) consistente según CLEM. Tiempo de retención de CL-EM: 1,84 min; m/z (MH⁺): 447. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Etapas 4: Preparación del compuesto del título: Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (38 mg, 0,10 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-(6-(sec-butil)-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (30 mg, 0,067 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (35 ml, 0,20 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (13 mg, 0,081 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 30 min. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 25-95 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Después, el material se purificó por HPLC prep. usando una columna quiral. El rendimiento del primer isómero de elusión fue 11,0 mg, y su pureza fue 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,08 min; M+H: 556. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,08 min; M+H: 556. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado.

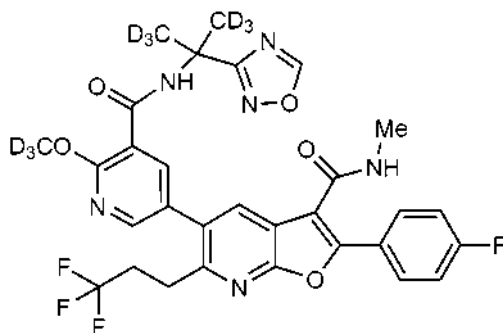
Ejemplo 15

Primera RMN aislada de elusión: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 2H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,40 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,70 (s, 6H), 1,57 - 1,46 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H). El rendimiento del segundo isómero de elusión fue 10,8 mg, y su pureza fue 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,08 min; M+H: 556. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,08 min; M+H: 556. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado.

Ejemplo 16

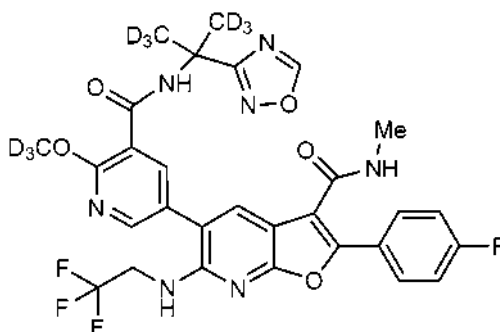
Segunda RMN aislada de elusión: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,50 - 8,44 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,92 - 2,89 (m, 1H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,70 (s, 6H), 1,53 (dt, J = 13,6, 6,6 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 17



5 **5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-il]piridin-3-carboxamida.** Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (71,2 mg, 0,187 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (65 mg, 0,13 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (65 ml, 0,388 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-amina (23,3 mg, 0,137 mmol) en DMF (1,2 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M, y NaCl sat. La fase orgánica se concentró y se absorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/DCM, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado (68 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 85 %) consistente según CLEM y RMN, con pureza suficiente según HPLC. Tiempo de retención de CL-EM: 1,86 min; m/z (MH⁺): 636. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/ disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H₂O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 - 8,45 (m, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 2H), 2,84 - 2,72 (m, 5H). Método de HPLC adicional: Disolvente A = CH₃CN al 5 %/H₂O al 95 %/TFA al 0,1 %, Disolvente B = CH₃CN al 95 %/H₂O al 5 %/TFA al 0,1 %, % de B inicial = 10, % de B final = 100, Tiempo de Gradiente = 30 min, Tiempo de parada = 32 min, Caudal = 1 ml/min. Columna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Tr = 21,94 min, pureza = 100 %; Columna: columna Waters Xbridge Phenil, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Tr = 18,34 min, pureza = 100 %.

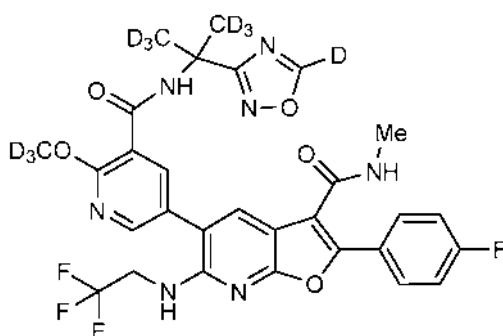
Ejemplo 18



35 **5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-il]piridin-3-carboxamida.** Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (13 mg, 0,035 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (12 mg, 0,023 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,012 ml, 0,069 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-amina (4,3 mg, 0,025 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 35-75 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el

producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 6,3 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,74 min, M+H = 637. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 3,77 min, M+H = 637. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 - 8,27 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 6,89 - 6,75 (m, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 2,79 (d, J = 4,3 Hz, 3H).

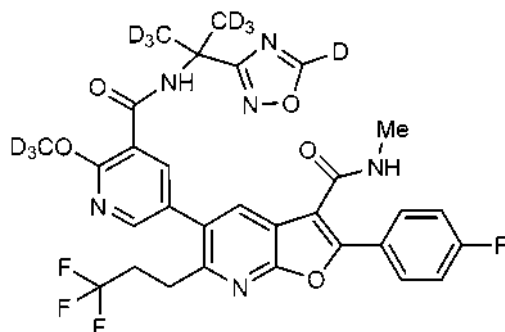
Ejemplo 19



5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-{2-[[²H]-1,2,4-oxadiazol-3-il](²H₆)propan-2-il}piridin-3-carboxamida.

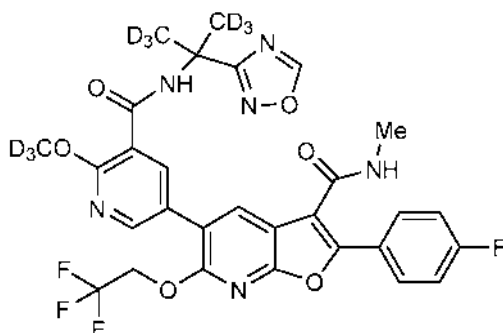
Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (16 mg, 0,043 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (15 mg, 0,029 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,015 ml, 0,086 mmol) y clorhidrato de 2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il](²H₆)propan-2-amina (5,4 mg, 0,032 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 25-85 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 15,1 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0 %, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 1,97 min, M+H: 638. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,75 min, M+H = 638. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 2H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,86 - 6,77 (m, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H).

Ejemplo 20



5 **5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-[2-((²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-il]piridin-3-carboxamida.** Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (16 mg, 0,043 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (15 mg, 0,029 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,015 ml, 0,086 mmol) y clorhidrato de 2-((²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-amina (5,4 mg, 0,032 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 35-75 % durante 30 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 11,9 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,16 min, M+H: 637. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,98, M+H: = 637. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,52 - 8,46 (m, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 5H).

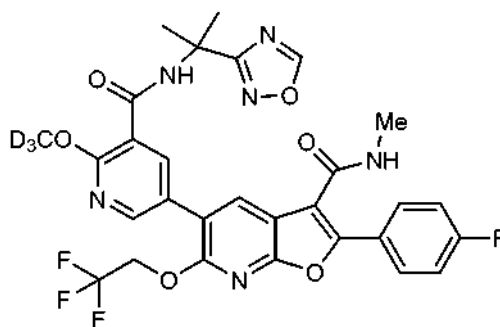
Ejemplo 21



35 **5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-il]piridin-3-carboxamida.** Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (16 mg, 0,043 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (15 mg, 0,029 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15 µl, 0,086 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-amina (5,4 mg, 0,032 mmol) en DMF (0,5 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 35-75 % durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 6,5 mg, y su pureza

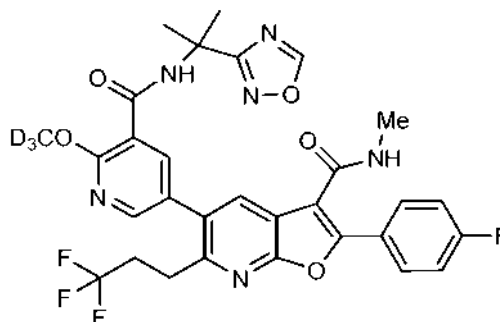
estimada según análisis de CLEM fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,17 min. M+H = 638. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 3,03 min. M+H = 638. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 - 8,45 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,37 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,10 (c, J = 8,7 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H).

Ejemplo 22



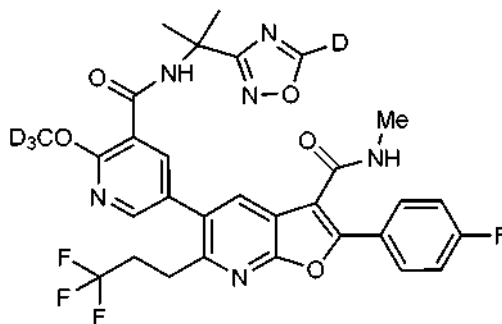
5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]piridin-3-carboxamida. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (16 mg, 0,043 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (15 mg, 0,029 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15 µl, 0,086 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (5,2 mg, 0,032 mmol) en DMF (0,5 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 30-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 7,9 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,18 min; M+H = 632. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 3,04 min; M+H = 632. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 - 8,46 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,12 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,73 (s, 6H).

Ejemplo 23



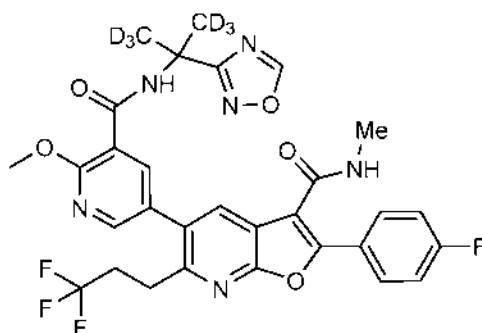
5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]piridin-3-carboxamida. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (18 ml, 0,108 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (7,0 mg, 0,013 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (7,7 mg, 0,020 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-imina (3,3 mg, 0,020 mmol) en DMF (1) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. La CLEM mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se filtró y después se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 25-90 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 3,1 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,96 min, M+H = 630. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 4,08 min, M+H = 630. Se adquirió RMN de protón en metanol deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 1,73 (s, 6H).

Ejemplo 24



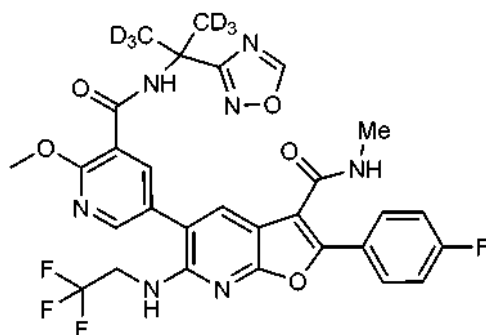
5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]piridin-3-carboxamida. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (16 mg, 0,043 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (15 mg, 0,029 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,015 ml, 0,086 mmol) y clorhidrato de 2-[(²H)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propan-2-amina (5,2 mg, 0,032 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 40-80 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 13,2 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,17 min; M+H = 631. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 3,01 min; M+H = 631. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 5H), 1,73 (s, 6H).

Ejemplo 25



5 **5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-metoxi-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-il]piridin-3-carboxamida.** Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (22 mg, 0,058 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotínico (20 mg, 0,039 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,020 ml, 0,12 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-imina (7,2 mg, 0,043 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 30-70 % durante 15 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 17,9 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 3,33 min, M+H = 633. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 4,34 min, M+H = 633. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,13 - 8,02 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 5H).

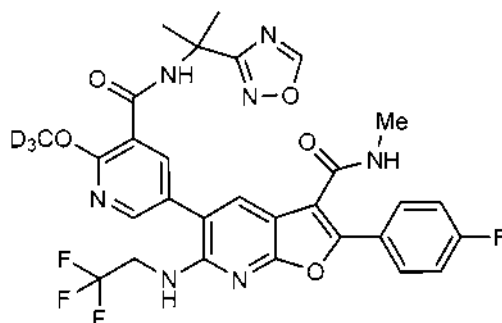
Ejemplo 26



5 **5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-etoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-il]piridin-3-carboxamida.** Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (13 mg, 0,035 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotínico (12 mg, 0,023 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,012 ml, 0,069 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-amina (4,3 mg, 0,025 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 35-75 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 5,2 mg, y su pureza estimada según

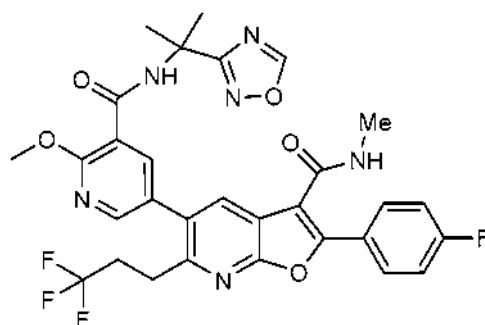
análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,74 min, M+H = 634. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 3,78 min, M+H = 634. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,39 - 8,30 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 5H), 2,79 (d, J = 4,3 Hz, 3H).

Ejemplo 27



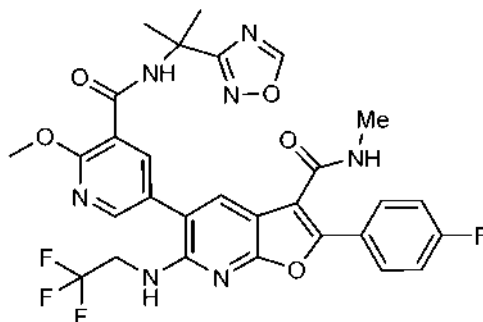
5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]piridin-3-carboxamida. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (32 µl, 0,18 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (12 mg, 0,023 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (13 mg, 0,035 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (7,5 mg, 0,046 mmol) en DMF (1) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 30-70 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 8,5 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,90 min, M-H = 629. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 3,97 min, M-H = 629. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s a, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (s a, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 2,79 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,74 (s, 6H).

Ejemplo 28



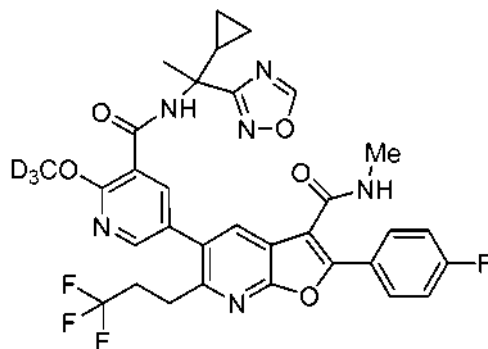
5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-metoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]piridin-3-carboxamida. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (67 µl, 0,39 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotínico (25 mg, 0,048 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (28 mg, 0,072 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (7,9 mg, 0,048 mmol) en DMF (1) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. La CLEM mostró la reacción completa. La solución se filtró y después el material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 20-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 26,2 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 96 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tr: 3,14 min, M+H = 627. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tr: 4,05 min, M+H = 627. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,04 - 2,98 (m, 2H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 1,73 (s, 6H).

Ejemplo 29



5-[2-(4-Fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-etoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]piridin-3-carboxamida. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (67 µl, 0,39 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotínico (25 mg, 0,048 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (28 mg, 0,072 mmol) y clorhidrato de 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (7,9 mg, 0,048 mmol) en DMF (1) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. La CLEM mostró la reacción completa. La solución se filtró y después el material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 25-90 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 7,6 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 94 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min. Tr: 2,95 min, M+H = 628. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min. Tr: 3,86 min, M+H = 628. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,74 (s, 6H).

Ejemplo 30



- 5 **N-[1-Ciclopropil-1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxamida.** Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (16 mg, 0,043 mmol) a una solución en agitación de ácido 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxipiridin-3-carboxílico (15 mg, 0,029 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,015 ml, 0,086 mmol) y clorhidrato de 1-ciclopropil-1-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etanamina (preparado anteriormente) (6,0 mg, 0,032 mmol) en DMF (1 ml) a ta. La mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 40-80 % durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 11,6 mg, y su pureza estimada según análisis de CLEM fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL analítica/EM para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 2,27 min, M+H = 656. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min; Detección UV a 220 nm. Tr: 3,09 min, M+H = 656. Se adquirió RMN de protón en DMSO deuterado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 - 8,47 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 2,84 - 2,72 (m, 5H), 1,70 (s, 3H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 0,62 - 0,49 (m, 2H), 0,48 - 0,43 (m, 1H), 0,42 - 0,35 (m, 1H).

30 Métodos biológicos

Clonación, expresión y purificación de RdRp de NS5B del VHC. El ADNc que codifica las proteínas NS5B del genotipo 1b (Con1), una variante del genotipo 1b con el aminoácido 316 mutado de cisteína a asparagina, y el genotipo 2a (JFH-1), se clonaron en el vector de expresión pET21a. Cada proteína no marcada se expresó con un truncamiento en C-terminal de 18 aminoácidos para potenciar la solubilidad. Se empleó la línea celular competente de E. coli BL21 (DE3) para la expresión de la proteína. Los cultivos se hicieron crecer a 37 °C durante aproximadamente 4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptica de 2,0 a 600 nm. Los cultivos se enfriaron hasta 20 °C y se indujeron con IPTG 1 mM. Se añadió ampicilina recién preparada a una concentración final de 50 mg/ml y las células se cultivaron durante la noche a 20 °C.

Los sedimentos celulares (3 l) se lisaron para la purificación para producir 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistió en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, Triton X-100 al 0,5 %, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20 %, lisozima 0,5 mg/ml, MgCl₂ 10 mM, 15 µg/ml de dexosirribonucleasa I, y comprimidos de inhibidor de proteasas Complete TM (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, los sedimentos celulares congelados se resuspendieron utilizando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra se sonicaron partes alícuotas del lisado en hielo utilizando una micropunta unida a un sonicador Branson. Los lisados sonicados se centrifugaron a 100.000 x g durante 30 minutos a 4 °C y se filtraron a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Corning).

La proteína se purificó utilizando dos etapas de cromatografía secuenciales: heparina Sefarosa CL-6B y poliU Sefarosa 4B. Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl₂ ni inhibidor de proteasas, y la concentración de NaCl del tampón se ajustó según los requisitos para cargar la proteína en la columna. Cada columna eluyó con un gradiente de NaCl que variaba en longitud de 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía

final, la pureza resultante de la enzima era >90 %, basándose en un análisis SDS-PAGE. La enzima se separó en partes alícuotas y se conservó a -80 °C.

Ensayo enzimático de RdRp de NS5B de VHC. Se usó un ensayo homogéneo en fase sólida sobre perlas en un formato de 384 pocillos para evaluar los inhibidores de NS5B (Wang Y-K, Rigat K, Roberts S, y Gao M (2006) Anal Biochem, 359: 106-111). El cebador oligo-dT12 biotinilado se capturó sobre perlas de imagen acopladas a estreptavidina (GE, RPNQ0261) mezclando el cebador y las perlas en tampón 1X e incubando a temperatura ambiente durante tres horas. El cebador sin unir se eliminó después de una centrifugación. Las perlas unidas al cebador se resuspendieron en una mezcla de reacción 3X (tampón Hepes 20 mM, pH 7,5, perlas acopladas a cebador dT, molde de poli A, ³H-UTP e inhibidor de ARNasa (Promega N2515)). Los compuestos se diluyeron en serie 1:3 en DMSO y se dividieron en alícuotas en placas de ensayo. Se añadieron volúmenes iguales (5 ml) de agua, mezcla de reacción 3X y enzima en tampón de ensayo 3X (tampón Hepes 60 mM, pH 7,5, MgCl₂ 7,5 mM, KCl 7,5 mM, DTT 3 mM, BSA 0,03 mg / ml, glicerol al 6 %) al compuesto diluido en la placa de ensayo. Concentración final de componentes en un ensayo de 384 pocillos: molde 0,36 nM, cebador 15 nM, 0,29 mM de ³H-UTP (0,3 mCi), 1,6 U/m de inhibidor de ARNasa, enzima NS5B 7 nM, BSA 0,01 mg / ml, DTT 1 mM, y 0,33 mg/ml de perlas, tampón Hepes 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2,5 mM, KCl 2,5 mM, y un 0,1 % de DMSO.

Se dejaron progresar las reacciones durante 24 horas a 30 °C y se detuvieron mediante la adición de EDTA 50 mM (5 ml). Después de incubar durante al menos 15 minutos, las placas se leyeron en un sistema de imagen de multimodalidad LEADseeker de Amersham.

Se determinaron los valores de CI₅₀ para los compuestos usando diez [I] diferentes. Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de la inhibición usando la fórmula $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$, en la que A y B denotan el % de inhibición mínimo y máximo, respectivamente, C es la CI₅₀, D es la pendiente de la colina y x representa la concentración del compuesto.

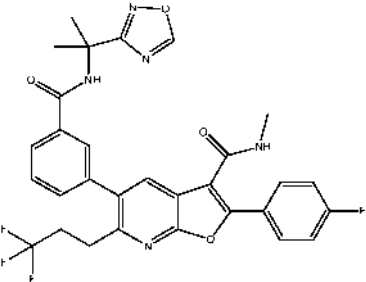
Líneas celulares. Las líneas celulares usadas para evaluar los compuestos consisten en una línea celular derivada de hepatocitos humanos (Huh-7) que expresa de forma constitutiva un replicón del VHC de genotipo 1b (Con-1) o un replicón de VHC de genotipo 1b (Con-1) con una asparagina que sustituye a la cisteína en el aminoácido 316, o un replicón de genotipo 2a (JFH-1), que contiene un gen indicador de luciferasa de Renilla. Estas células se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía FBS al 10 %, penicilina / estreptomycin 100 U / ml y 1,0 mg / ml de G418.

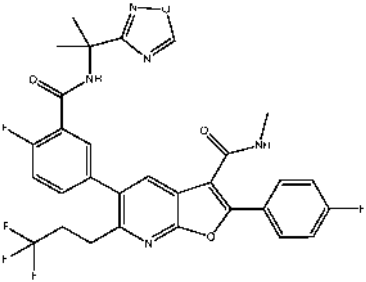
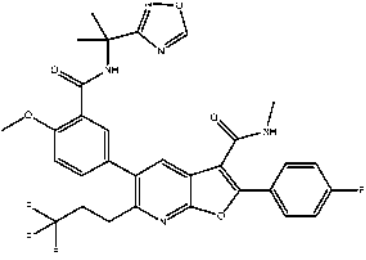
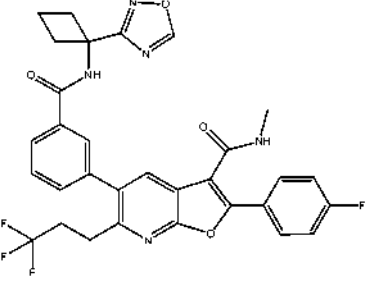
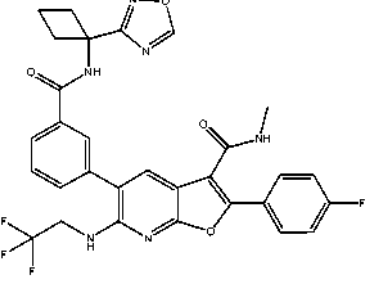
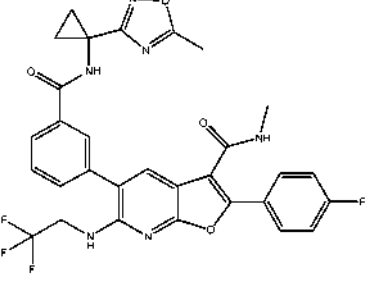
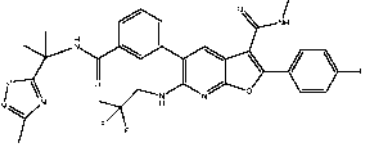
Ensayo de luciferasa de replicón de VHC. Para evaluar la eficacia del compuesto, se transfirieron los compuestos titulados a placas tratadas de cultivo tisular estériles de 384 pocillos y las placas se sembraron con células de replicón del VHC (50 ml a una densidad de 2,4 x 10³ células / pocillo) en DMEM que contenía FBS al 4 % (concentración final de DMSO al 0,5 %). Después de una incubación de 3 días a 37 °C, se analizaron las células para determinar la actividad de luciferasa de Renilla utilizando el sustrato EnduRen (Promega n.º cat. E6485) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, el sustrato de EnduRen se diluyó en DMEM y después se añadió a las placas hasta una concentración final de 7,5 mM. Las placas se incubaron durante al menos 1 hora a 37 °C y, después, se leyeron en un Viewlux Imager (PerkinElmer) usando un programa de luminiscencia. La concentración efectiva del 50 % (CE₅₀) se calculó usando la fórmula logística de cuatro parámetros indicada anteriormente.

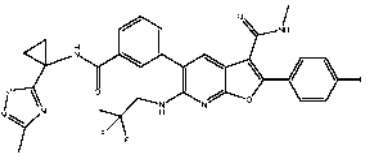
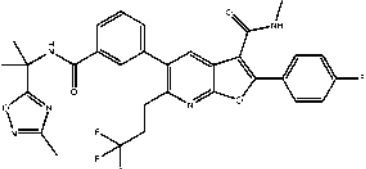
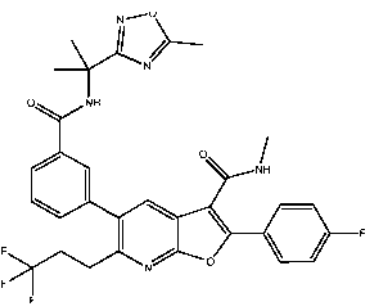
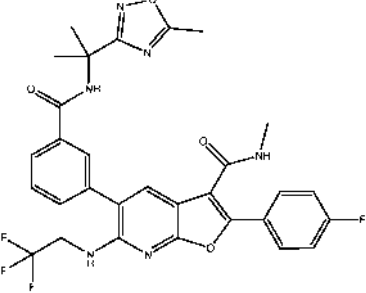
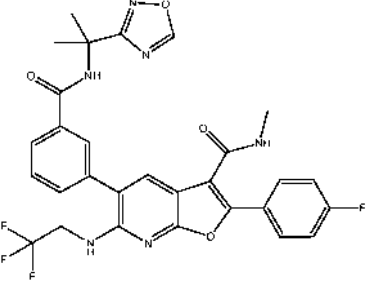
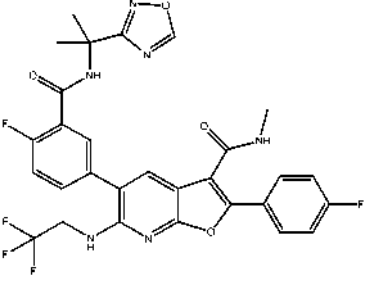
Para evaluar la citotoxicidad de los compuestos, se añadió Cell Titer-Blue (Promega) a las placas que contenían EnduRen y se incubaron durante al menos 4 horas a 37 °C. La señal de fluorescencia de cada pocillo se leyó utilizando un Viewlux Imagen. Todos los valores de CC₅₀ se calcularon utilizando la fórmula logística de cuatro parámetros.

Los datos del replicón 1b y de la enzima para el compuesto I se presentan en la Tabla 2.

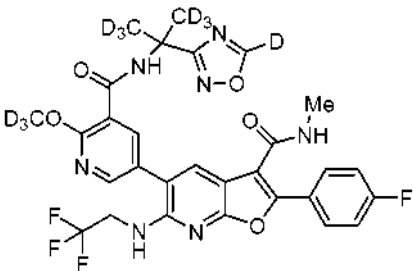
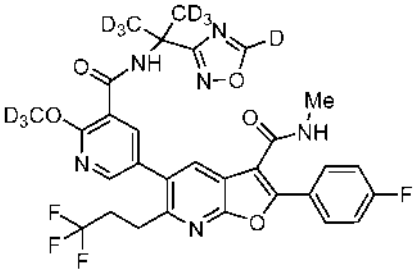
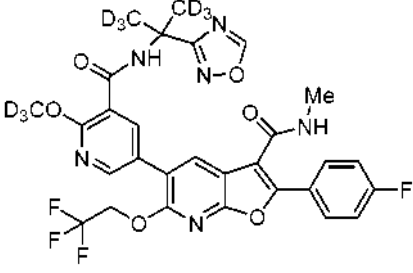
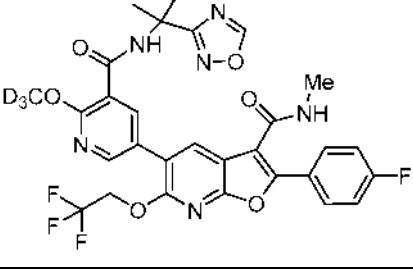
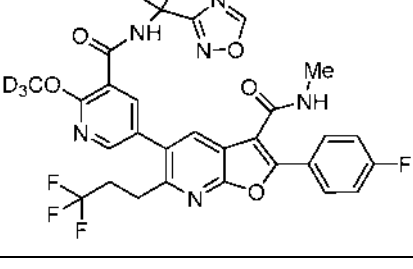
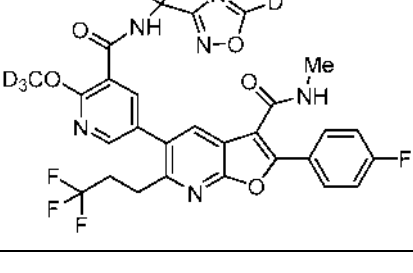
Tabla 2.

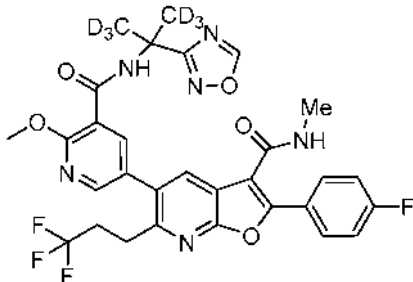
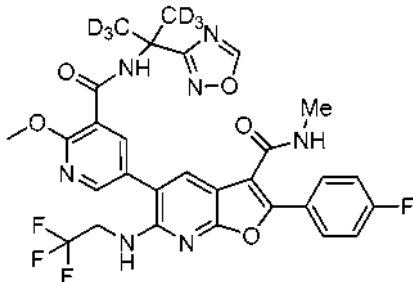
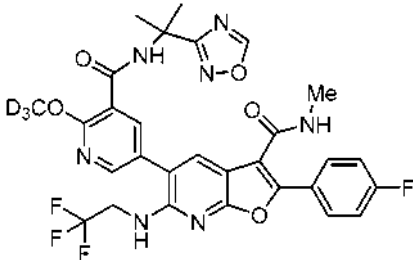
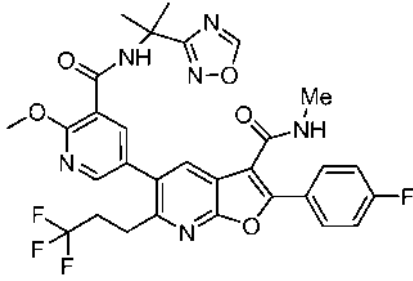
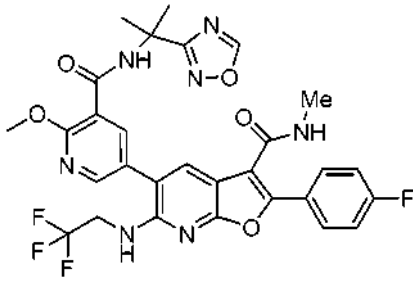
Ejemplo	Estructura	CE ₅₀ (μM)	CI ₅₀ (μM)
Ejemplo 1		3,02E-03	2,32E-03

Ejemplo 2		4,03E-03	N.D.
Ejemplo 3		4,67E-03	N.D.
Ejemplo 4		2,41E-03	2,05E-03
Ejemplo 5		4,96E-03	N.D.
Ejemplo 6		4,76E-03	N.D.
Ejemplo 7		3,46E-03	4,13E-03

Ejemplo 8		5,60E-03	4,80E-03
Ejemplo 9		2,11E-03	2,87E-03
Ejemplo 10		3,61E-03	N.D.
Ejemplo 11		4,96E-03	N.D.
Ejemplo 12		2,95E-03	9,25E-03
Ejemplo 13		5,76E-03	3,42E-03

Ejemplo 14		6,67E-03	N.D.
Ejemplo 15 (isómero de elución rápida)		4,98E-03	N.D.
Ejemplo 16 (isómero de elución lenta)		0,02	N.D.
Ejemplo 17		3,50E-03	2,40E-03
Ejemplo 18		4,32E-03	

Ejemplo 19		5,77E-03	
Ejemplo 20		4,08E-03	
Ejemplo 21		2,23E-03	
Ejemplo 22		1,70E-03	
Ejemplo 23		4,24E-03	
Ejemplo 24		3,15E-03	

Ejemplo 25		3,33E-03	
Ejemplo 26		6,26E-03	
Ejemplo 27		4,32E-03	
Ejemplo 28		4,63E-03	
Ejemplo 29		8,01E-03	

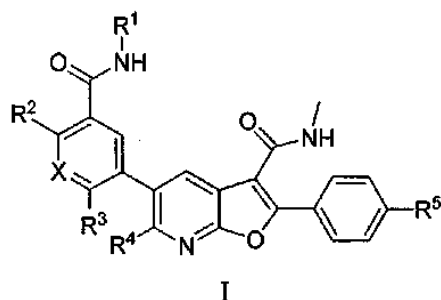
Ejemplo 30		4,35E-03
------------	--	----------

Se será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los anteriores ejemplos ilustrativos, y que puede realizarse en otras formas específicas sin separarse de sus atributos esenciales. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas en lugar de a los ejemplos anteriores.

5

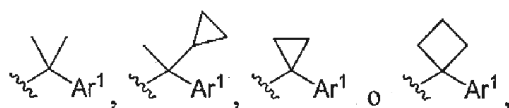
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

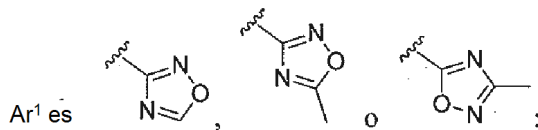


5 donde:

R¹ es



10 donde el alquilo, el cicloalquilo o los restos Ar¹ pueden tener átomos de hidrógeno o deuterio;
R² es hidrógeno, flúor, metoxi o CD₃O;
R³ es hidrógeno;
R⁴ es s-butilo, trifluoropropilo, trifluoroetoxi o trifluoroetilamino;
R⁵ es flúor;

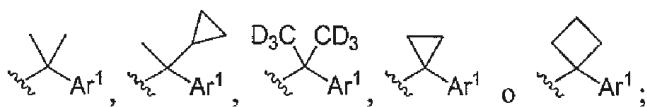


15 y
X es CH o N;

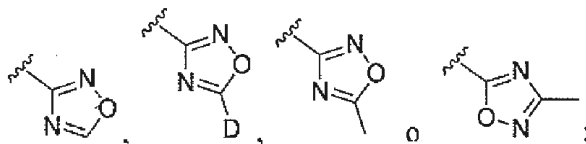
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R¹ es

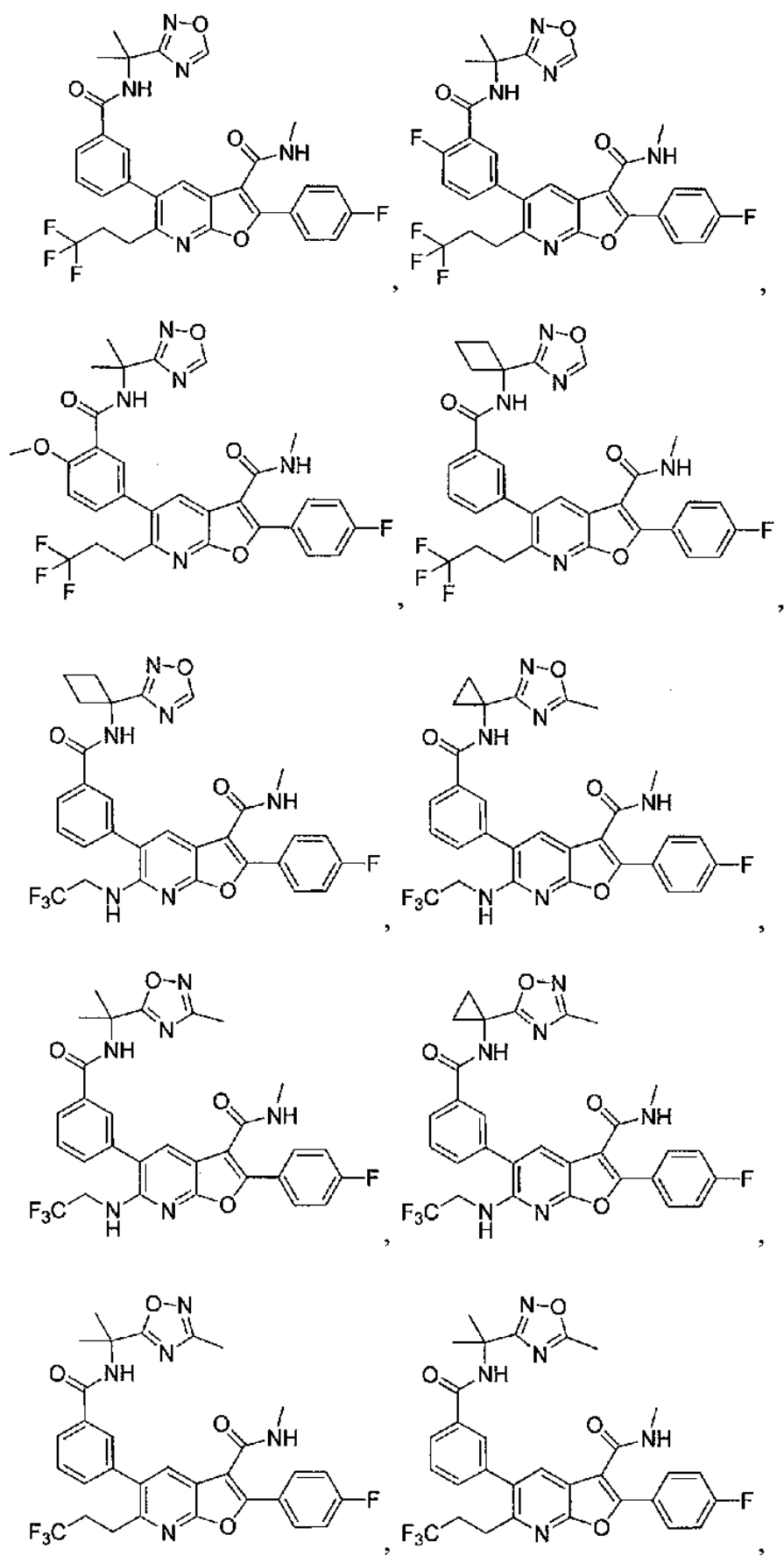


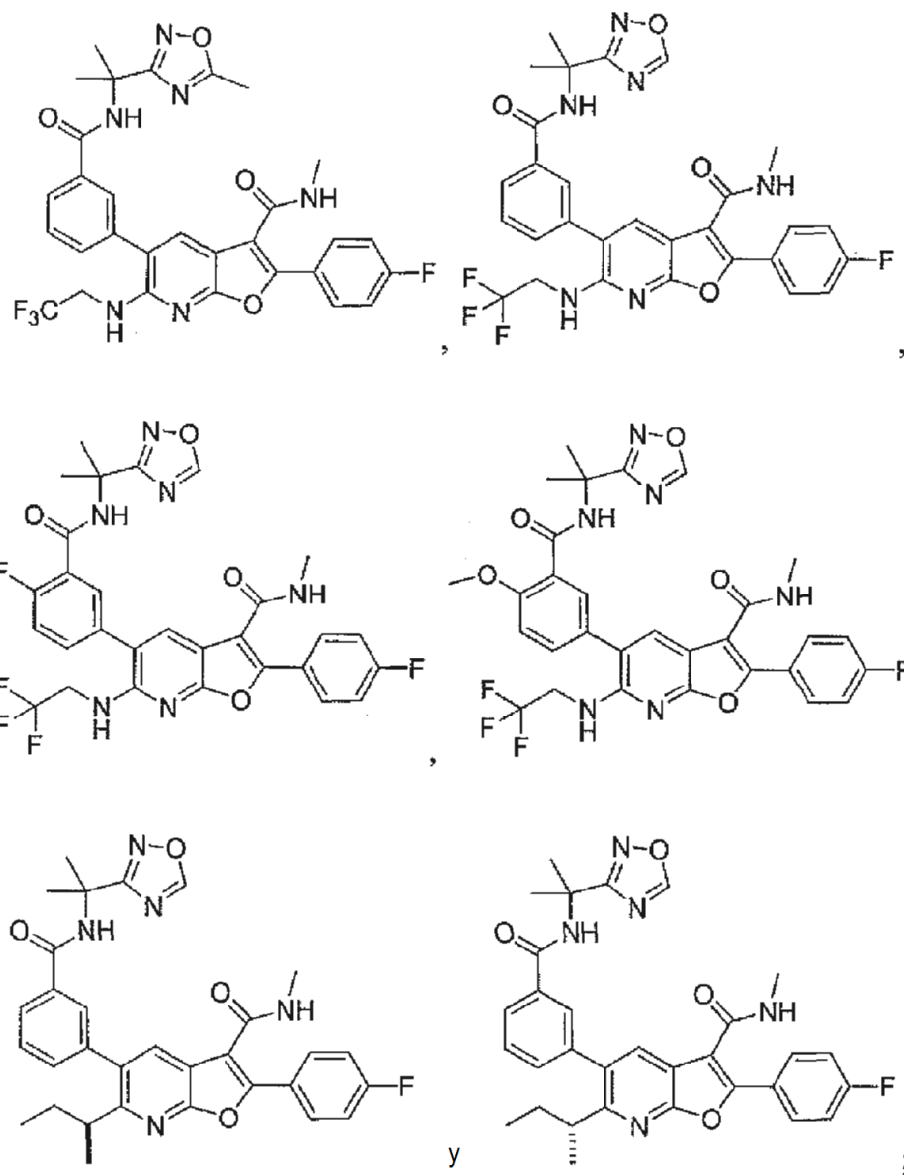
25 R² es hidrógeno, flúor, metoxi o CD₃O;
R³ es hidrógeno;
R⁴ es s-butilo, trifluoropropilo, trifluoroetoxi o trifluoroetilamino;
R⁵ es flúor;
30 Ar¹ es



y
X es CH o N;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

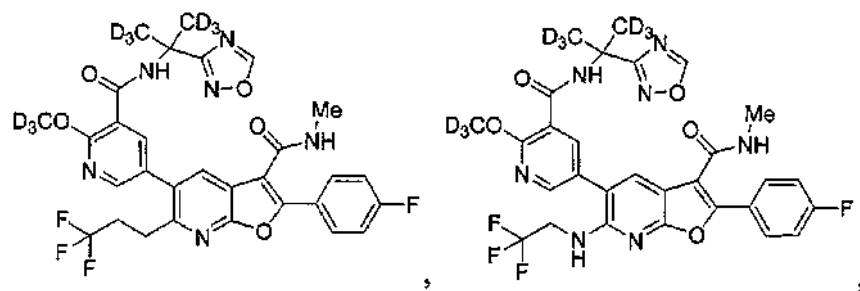
35 3. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

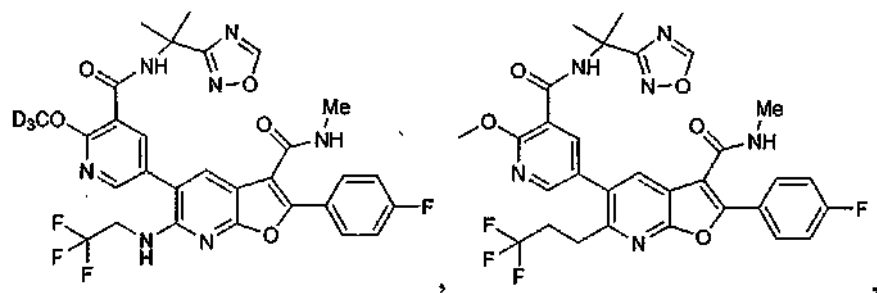
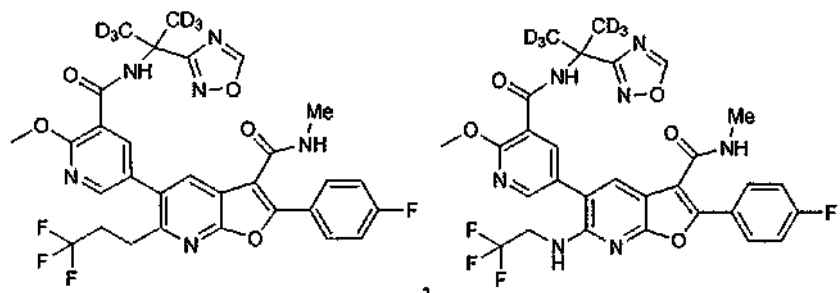
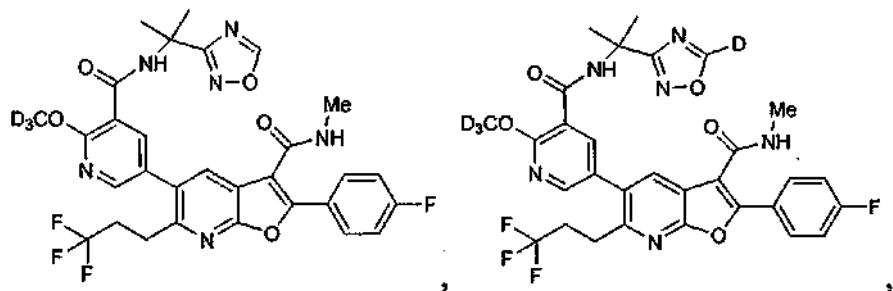
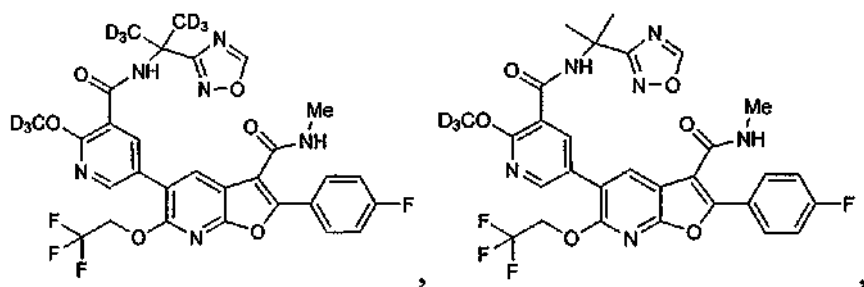
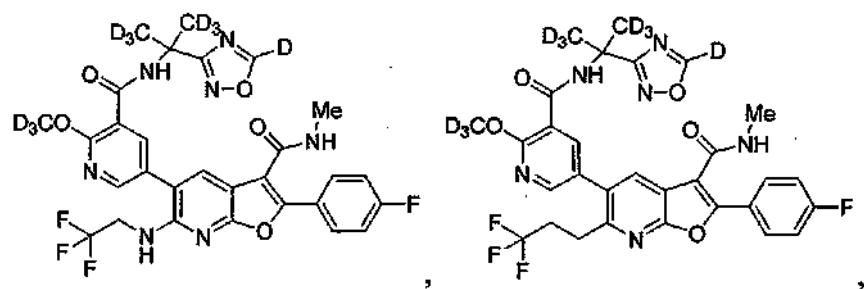


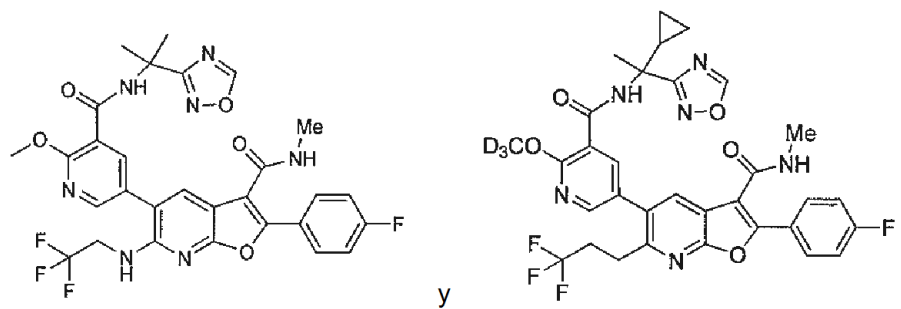


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

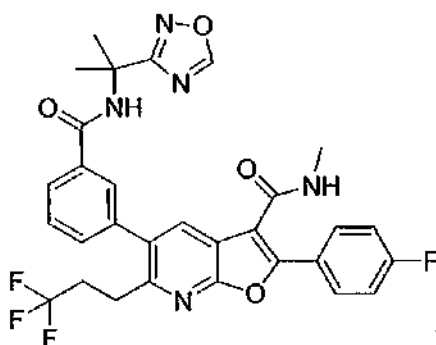




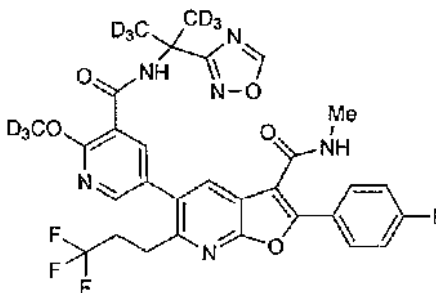


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1: 5-(3-((2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoyl)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



- 10 6. El compuesto de la reivindicación 1: 5-[2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo [2,3-b]piridin-5-il]-2-(²H₃)metoxi-N-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)(²H₆)propan-2-il]piridin-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



- 15 7. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de infección por hepatitis C.