

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 362**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/EP2014/054796**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140077**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14709932 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2970323**

54 Título: **Fuopiridinas como inhibidores de bromodominio**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361781602 P
26.09.2013 US 201361882804 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2018

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB**

72 Inventor/es:

**AMANS, DOMINIQUE;
BAMBOROUGH, PAUL;
BARKER, MICHAEL DAVID;
BIT, RINO ANTONIO;
BROWN, JOHN ALEXANDER;
CAMPBELL, MATTHEW;
GARTON, NEIL STUART;
LINDON, MATTHEW J;
SHIPLEY, TRACY JANE;
THEODOULOU, NATALIE HOPE;
WELLAWAY, CHRISTOPHER ROLAND y
WESTAWAY, SUSAN MARIE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 654 362 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

Europiridinas como inhibidores de bromodominio

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de novedosos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

10 Los genomas de los organismos eucarióticos están muy organizados dentro del núcleo de la célula. Las cadenas largas de ADN dúplex se envuelven alrededor de un octómero de proteínas histonas (la mayoría usualmente comprenden dos copias de histonas H2A, H2B, H3 y 4) para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime después mediante la acumulación y el pliegue de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina muy condensada. Son posibles numerosos estados de condensación diferentes y la rigidez de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de la cromatina tiene una función crítica en la regulación de la transcripción genética, la cual no se puede presentar de una forma eficiente a partir de una cromatina muy condensada. La estructura de la cromatina está controlada por 15 una serie de modificaciones postraduccionales en proteínas histonas, principalmente las histonas H3 y H4, y más habitualmente dentro de las "colas de histonas" que se extienden más allá de la estructura del nucleosoma principal. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, la fosforilación, ubiquitinilación, SUMOilación. Estas marcas epigenéticas son escritas y borradas por enzimas específicas, que colocan las marcas en restos específicos dentro de la cola de histona, formando de este modo un código epigenético, que después la célula interpreta para permitir una regulación génica específica de la estructura de la cromatina y, de este modo, la transcripción.

20 La acetilación de la histona normalmente está más asociada a la activación de la transcripción genética, debido a que la modificación afloja la interacción del ADN y el octámero de histona mediante el cambio de la electrostática. Además de este cambio físico, las proteínas específicas reconocen y se unen a los residuos de lisina acetilados dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios pequeños (de aproximadamente 110 aminoácidos) distintos dentro de las proteínas, que se unen a los residuos de lisina acetilados habitualmente, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Hay una familia de alrededor de 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios y tienen una gama de funciones dentro de la célula.

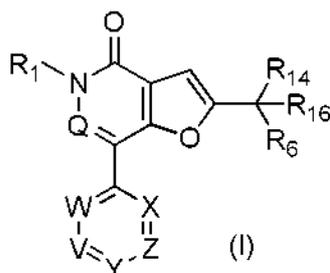
25 La familia de proteínas BET que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción. La numeración del extremo N-terminal de cada proteína BET de los bromodominios en tándem están típicamente marcados como dominio de unión 1 (BD1) y dominio de unión 2 (BD2) (Chung et al, J Med. Chem. 2011, 54, 3827-3838).

30 La solicitud de patente WO-A1-2013027168 desvela compuestos heterocíclicos como inhibidores de bromodominio. Clive y col., (J. Org. Chem. 2014, 69, 1872-1879) describe una síntesis del agente antifúngico y antibacteriano Cladobotryal.

35 Se ha encontrado una nueva clase de compuestos que inhiben la unión de bromodominios con sus proteínas acetiladas afines, más particularmente una clase de compuestos que inhiben la unión de bromodominios de la familia BET a residuos de lisina acetilada, incluso más particularmente una clase de compuestos que inhiben selectivamente el unión y función de los bromodominios de la familia BET a través del dominio de unión 1 (BD1). Dichos compuestos se denominarán en lo sucesivo "inhibidores de bromodominio".

Sumario de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

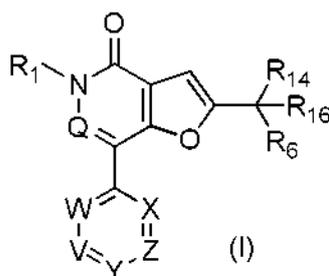
45 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un

compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéutica aceptables.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

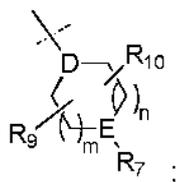
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en el que:

- 10 V es N o C-R₂
- W es N o C-R₈;
- X es N, CH o C(CH₃);
- Y es N o C-R₅;
- Z es N o C-R₁₅;
- 15 Q es N o CH;
- R₁ es alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ deuterado;
- R₂, cuando está presente, es H, OH, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -NH₂, -Oalquilo C₁₋₄, -NHC(O)H, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)alquilen C₁₋₄NH₂, -N(CH₃)C(O)NH₂, -N(CH₃)C(O)alquilen C₁₋₄NH₂, -NHalquilen C₂₋₄OCH₃, -N(CH₃)alquilen C₂₋₄OCH₃, -Oalquilen C₂₋₄OCH₃, -Oalquilen C₂₋₄OH o
- 20 R₂ es un grupo seleccionado entre -G-CH₂CH(R₃)(R₄), -G-CH(R₃)(R₄) y -G-R₃ en el que
 - G es NH, N(CH₃), O, C(O)NH o NHC(O);
 - R₃ es fenilo, piridinilo, cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclo opcionalmente sustituido con =O; y
 - R₄ es H o alquilo C₁₋₄;
- R₅, cuando está presente, es H, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, CN, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -CH₂NH₂, -OCF₃, -SO₂CH₃, -C(O)NHalquilo C₁₋₄ o -CO₂H;
- 25 R₆ es -NR₁₁R₁₂ o un grupo



- D es CH o N;
- E es N, O, CH o SO₂;
- 30 R₇, cuando está presente, es H, OH, alquilo C₁₋₄, -NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₄, -SO₂fenilo, -SO₂bencilo, -SO₂N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -C(O)alquilo C₁₋₄, -C(O)fenilo;
- R₈, cuando está presente, es H, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, CN, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -Oalquilen C₂₋₄Oalquilo C₁₋₄, -OCF₃, -Oalquilen C₁₋₄F, -Oalquilen C₁₋₄CHF₂, -Oalquilen C₂₋₄OH, -Ofenilo, -Oalquilenfenilo C₁₋₄, -NHcicloalquilo C₃₋₇, -NHalquilen C₁₋₄cicloalquilo C₃₋₇, -Ocicloalquilo C₃₋₇, -Oalquilen C₁₋₄cicloalquilo C₃₋₇, -NHheterociclo C₄₋₆
- 35 -NHalquilen C₁₋₄heterociclo C₄₋₆, -Oheterociclo C₄₋₆ o -Oalquilen C₁₋₄heterociclo C₄₋₆ en el que el cicloalquilo C₃₋₇ o el heterociclo C₄₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, oxo, alquilo C₁₋₄ y -NH₂; o
- R₈ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo opcionalmente sustituido con oxo;
- 40 R₉ es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -CO₂CH₃, -CF₃, halo, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -C(O)NHCH₃, -C(O)NH(CH₃)₂, -CH₂Oalquilo C₁₋₄ o -CH₂OCH₂cicloalquilo C₃₋₇;
- R₁₀ es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -CO₂CH₃, -CF₃, halo, OH, -Oalquilo C₁₋₄ u oxo;
- R₁₁ es H, alquilo C₁₋₄ o SO₂CH₃;

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₂₋₄NHR₁₃, SO₂CH₃, un heterociclo o un heterociclo que comprende SO₂;

R₁₃ es H o SO₂CH₃;

R₁₄ es H o alquilo C₁₋₄;

R₁₅ es H, alquilo C₁₋₄ o NHC(O)alquilo C₁₋₄;

5 R₁₆ es H o alquilo C₁₋₄; y

n y m son cada una un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; sujeto a la condición de que no más de 2 de V, W, X, Y y Z son N; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización V es C-R₂. En otra realización V es N.

En una realización, W es C-R₈. En otra realización W es N.

- 10 En una realización, R₈ es H, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -Oalquilen C₂₋₄OCH₃, -Oalquilen C₁₋₄F, -Oalquilen C₁₋₄CHF₂, -Oalquilen C₂₋₄OH, -NHCH₂cicloalquilo C₃₋₇, -Ocicloalquilo C₃₋₇, -OCH₂cicloalquilo C₃₋₇, -O-heterociclo C₄₋₆, -OCH₂heterociclo C₄₋₆ o -OCH₂CH₂heterociclo C₄₋₆, en el que el cicloalquilo C₃₋₇ o el heterociclo C₄₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y oxo. En otra realización R₈ es H, OH, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH(CH₃)OCH₃, -OCH(CH₃)CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂OH, -NHCH₂ciclopropilo, -Ociclopropilo, -OCH₂ciclopropilo, -Otetrahidrofuranilo, -Ooxetaniolo, -OCH₂tetrahidrofuranilo, -OCH₂oxetaniolo u -OCH₂CH₂pirrolidinilo, en el que el cicloalquilo C₃₋₇ o el heterociclo C₄₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y oxo. En una realización, R₈ es H, alquilo C₁₋₄ o -OCH₂cicloalquilo C₃₋₇. En otra realización R₈ es H, metilo, etilo o -OCH₂ciclopropilo. En otra realización R₈ es H. En otra realización R₈ es -OCH₂ciclopropilo. En otra realización R₈ es -OCH₂oxetano. En una realización más R₈ es (R)-OCH₂-2-oxetano.

En una realización, R₈ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo opcionalmente sustituido con oxo. En otra realización R₈ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina opcionalmente sustituido con oxo.

En una realización X es CH. En otra realización X es C(CH₃). En una realización adicional X es N.

- 25 En una realización Y es C-R₅. En otra realización Y es N.

En una realización, R₅ es H, -CH₃, -CH₂CH₃, halo, -CF₃, CN, OH, -OCH₃, -CH₂NH₂, -OCF₃, -SO₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₃ o -CO₂H. En otra realización R₅ es H, -CF₃, CN, -OCH₃, -CH₂NH₂ o -SO₂CH₃. En otra realización R₅ es H, -OCH₃ o -CH₂NH₂. En una realización más R₅ es H o -OCH₃.

En una realización Z es N. En otra realización Z es C-R₁₅.

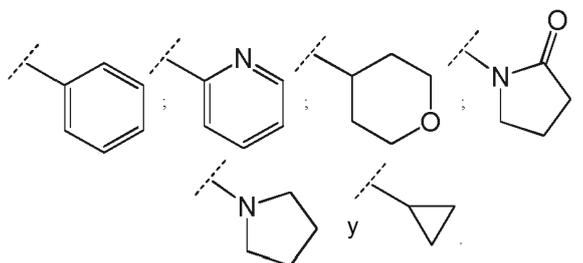
- 30 En una realización, R₁₅ es H.

En una realización Q es CH. En otra realización Q es N.

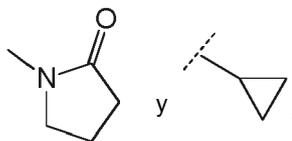
En una realización, R₁ es metilo o etilo. En otra realización R₁ es metilo.

- 35 En una realización, R₂ es H, -NH₂, -Oalquilo C₁₋₄, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)alquilen C₁₋₄NH₂ o -Oalquilen C₂₋₄OCH₃. En otra realización R₂ es H, OH, metilo, flúor, cloro, -CF₃, -NH₂, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂, -NHC(O)H, -NHC(O)Me, -NCH(CH₃)CH₂OCH₃, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OH o -OCH(CH₃)CH₂OCH₃. En otra realización R₂ es H, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂, -NHC(O)Me, -NCH(CH₃)CH₂OCH₃ o -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃. En otra realización R₂ es H, -Oalquilo C₁₋₄, -NHC(O)alquilo C₁₋₄ o -N(CH₃)C(O)alquilo C₁₋₄. En otra realización R₂ es H, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₃ o -N(CH₃)C(O)CH₃. En otra realización R₂ es H, -NH₂, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₃, -N(CH₃)C(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂ o -OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización R₂ es H. En otra realización R₂ es -NHC(O)CH₃. En otra realización R₂ es un grupo -G-CH(R₃)(R₄). En otra realización R₂ es un grupo -G-CH₂CH(R₃)(R₄). En una realización más R₂ es un grupo -G-R₃. En una realización G es NH, N(CH₃), O o NHC(O). En otra realización G es NH, O o NHC(O). En otra realización G es N(CH₃). En otra realización G es NHC(O). En otra realización G es NH. En una realización más G es O.

- 45 En una realización, R₃ es fenilo, piridinilo, ciclopropilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo o pirrolidinilo sustituido por =O. En otra realización R₃ se selecciona entre



En una realización más R₃ se selecciona entre

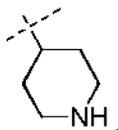


En una realización, R₄ es H o metilo. En otra realización R₄ es H. En una realización más R₄ es metilo.

En una realización, R₆ es -NR₁₁R₁₂.

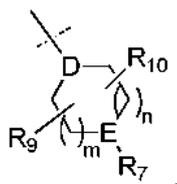
5 En una realización, R₁₁ es H o metilo. En otra realización R₁₁ es H.

En una realización, R₁₂ es -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHSO₂CH₃, -SO₂CH₃, -CH₃ o



En otra realización R₁₂ es -CH₂CH₂NHR₁₃ y R₁₃ es H.

En una realización, R₆ es un grupo



10

En una realización D es CH. En otra realización D es N.

En una realización E es N, O o CH. En otra realización E es N. En otra realización E es O. En otra realización E es CH. En una realización más E es SO₂.

15

En una realización, R₇ es H, metilo, etilo, iso-propilo, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃ o -C(O)fenilo. En otra realización R₇ es H o -SO₂CH₃. En una realización más R₇ es -SO₂CH₃.

En una realización, R₉ es H, metilo, etilo, butilo, -CONH₂, -CO₂CH₃, -CF₃, flúor, OH o -OCH₃. En otra realización R₉ es H, metilo o flúor. En otra realización R₉ es H o metilo.

En una realización, R₁₀ es H, metilo o flúor. En otra realización R₁₀ es H o flúor.

En una realización, R₉ y R₁₀ se unen al mismo átomo. En otra realización R₉ y R₁₀ se unen a diferentes átomos.

20

En una realización, R₁₄ es H. En otra realización R₁₄ es alquilo C₁₋₄. En una realización más R₁₄ es -CH₃.

En una realización, R₁₆ es H. En otra realización R₁₆ es alquilo C₁₋₄. En una realización más R₁₆ es -CH₃.

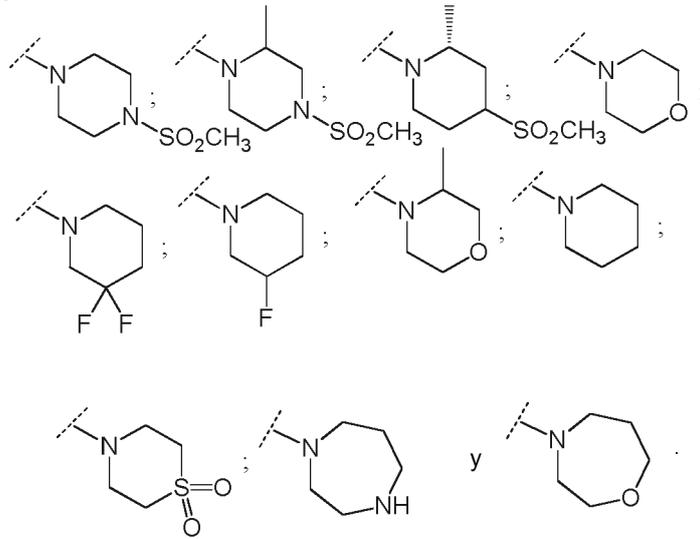
En una realización n es 1 o 2. En otra realización n es 0. En otra realización n es 1. En una realización más n es 2.

En una realización m es 1 o 2. En otra realización m es 0. En otra realización m es 1. En una realización más m es 2.

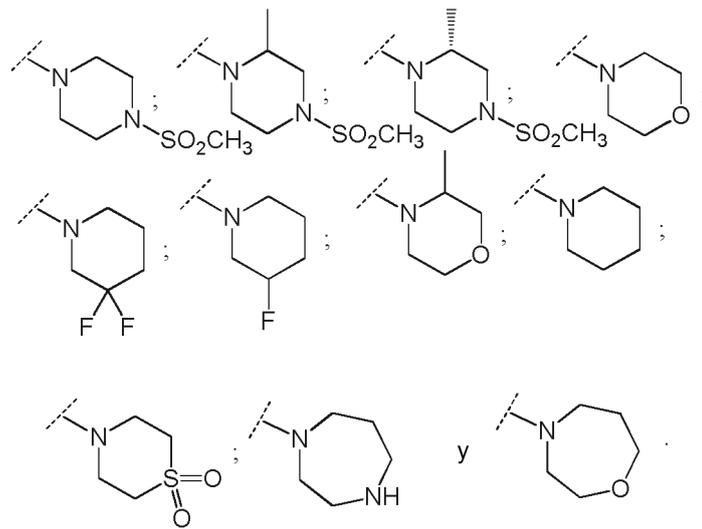
En una realización ambos son n y m es 1. En otra realización n es 1 y m es 2.

25

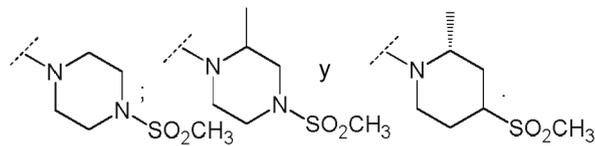
En una realización, R₆ es un grupo seleccionado entre:



En otra realización R₆ es un grupo seleccionado entre:

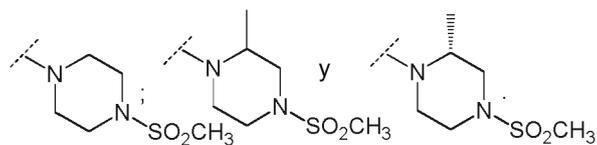


En otra realización R₆ es un grupo seleccionado entre:

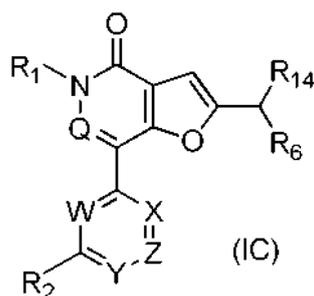


5

En una realización adicional R₆ es un grupo seleccionado entre:

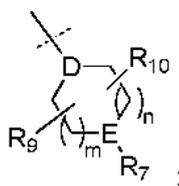


En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IC):



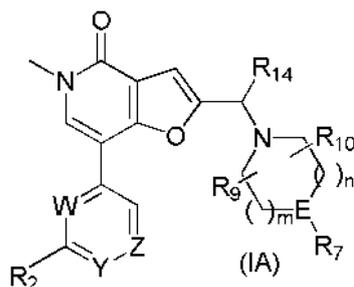
en el que:

- 5 W es N o C-R₆;
 X es N, CH o C(CH₃);
 Y es N o C-R₅;
 Z es N o C-R₁₅;
 O es N o CH;
 R₁ es alquilo C₁₋₄;
- 10 R₂ es H, OH, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -NH₂, -Oalquilo C₁₋₄, -NHC(O)H, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)C(O)alquilo C₁₋₄, -NH-CH(CH₃)CH₂OCH₃, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH(CH₃)CH₂OCH₃ o R₂ es un grupo seleccionado entre -G-CH₂CH(R₃)(R₄), -G-CH(R₃)(R₄) y -G-R₃ en el que
- G es NH, N(CH₃), O, C(O)NH o NHC(O);
 R₃ es fenilo, piridinilo, cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclo opcionalmente sustituido con =O; y
 R₄ es H o alquilo C₁₋₄;
- 15 R₅ es H, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, CN, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -CH₂NH₂, -OCF₃ o -SO₂CH₃;
 R₆ es -NR₁₁R₁₂ o un grupo



- 20 D es CH o N;
 E es N, O, CH o SO₂;
 R₇, cuando está presente, es H, OH, alquilo C₁₋₄, -NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₄, -SO₂fenilo, -SO₂bencilo, -SO₂N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -C(O)alquilo C₁₋₄, -C(O)fenilo;
 R₈ es H, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, CN, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -OCF₃, -OCH₂fenilo, -NHCH₂cicloalquilo C₃₋₇ o -OCH₂cicloalquilo C₃₋₇;
 R₉ es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -CO₂CH₃, -CF₃, halo, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -C(O)NHCH₃ o -C(O)NH(CH₃)₂, -CH₂Oalquilo C₁₋₄ o -CH₂OCH₂cicloalquilo C₃₋₇;
 R₁₀ es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -CO₂CH₃, -CF₃, halo, OH o -Oalquilo C₁₋₄;
 R₁₁ es H, alquilo C₁₋₄ o SO₂CH₃;
 R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄NHR₁₃, SO₂CH₃, un heterociclo o un heterociclo que comprende SO₂;
 R₁₃ es H o SO₂CH₃;
 R₁₄ es H o alquilo C₁₋₄;
 R₁₅ es H, alquilo C₁₋₄ o NHC(O)alquilo C₁₋₄; y
 n y m son cada una un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; sujeto a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z son N; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA)



en el que:

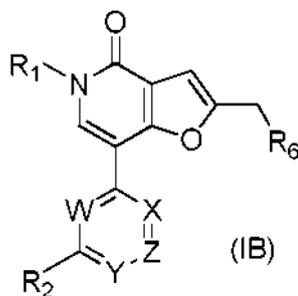
W es C-R₈;
 Y es N o C-R₅;
 Z es N o CH;
 R₂ es H, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₃, -N(CH₃)C(O)CH₃, o
 R₂ es un grupo seleccionado entre -G-CH₂CH(R₃)(R₄) y -G-CH(R₃)(R₄) en el que

G es NH, O o NHC(O);
 R₃ es fenilo, piridinilo, ciclopropilo o un heterociclo opcionalmente sustituido con =O; y
 R₄ es H o metilo;

R₅ es H, -OCH₃ o -CH₂NH₂;
 E es N, O, CH o SO₂;
 R₇, cuando está presente, es H o -SO₂CH₃;
 R₈ es H, -NHCH₂ciclopropilo o -OCH₂ciclopropilo;
 R₉ es H, metilo o flúor;
 R₁₀ es H o flúor;
 R₁₄ es H o metilo; y

n y m son cada uno un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IB):

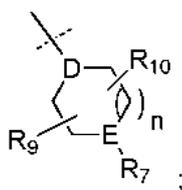


en el que:

W es N o C-R₈;
 X y Z son cada uno independientemente N o CH;
 Y es N o C-R₅;
 R₁ es alquilo C₁₋₄;
 R₂ es H, OH, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -NH₂, -Oalquilo C₁₋₄, -NHC(O)H, -NHC(O)Me, -NHC(CH₃)CH₂OCH₃, -N(CH₃)CH₂OCH₃, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH(CH₃)CH₂OCH₃, o
 R₂ es un grupo -G-CH(R₃)(R₄) en el que

G es NH, NCH₃, O o C(O)NH;
 R₃ es fenilo, piridinilo, cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclo; y
 R₄ es H o alquilo C₁₋₄;

R₅ es H, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, CN, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -CH₂NH₂, -OCF₃ o -SO₂CH₃;
 R₆ es -NR₁₁R₁₂ o un grupo



D es CH o N;

E es N, O, CH o SO₂;

R₇, cuando está presente, es H, OH, alquilo C₁₋₄, -NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₄, -SO₂fenilo, -SO₂bencilo, -SO₂N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -C(O)alquilo C₁₋₄ o -C(O)fenilo;

R₈ es H, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, CN, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -OCF₃ o -OCH₂fenilo;

R₉ es H, alquilo C₁₋₄, -CONH₂ o -CO₂CH₃;

R₁₀ es H, alquilo C₁₋₄, -CONH₂ o -CO₂CH₃;

R₁₁ es H o alquilo C₁₋₄;

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄NHR₁₃, SO₂CH₃ o un heterociclo;

R₁₃ es H o SO₂CH₃; y

n es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyentes descritos anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 114 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 81b y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, los compuestos de la invención incluyen los compuestos de Ejemplos 1 a 36 y 37 a 40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

7-[3,4-*bis*(metiloxi)fenil]-5-metil-2-[[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]metil]furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
(*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;

7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

7-(3-(bencilamino)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

7-(4-(aminometil)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(morfolinometil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

(*R*)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((1-feniletil)amino)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((1-feniletil)amino)fenil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

N-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-(2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;

2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

5-metil-2-(morfolinometil)-7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

(*S*)-5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

(*R*)-5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

(*R*)-7-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

(*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida;

(*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)propionamida;

(*R*)-7-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

- ona;
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 2-((1,1-dioxodiotiomorfolino)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
 (R)-N-metil-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((piridin-2-il)metil)amino)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 N-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 (R)-N-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-N-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 N-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 (R)-N-(5-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)acetamida;
 7-(3-(ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-7-(3-(ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((R)-oxetan-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((S)-oxetan-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-3-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 2-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 N-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;
 (R)-7-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(3-((piridin-2-il)metil)amino)fenil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-7-(3-etoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 N-(3-(2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)picolmamida;
 (R)-N-(6-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3-((piridin-2-il)metil)amino)fenil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-7-(3-isopropoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-7-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-7-(3-hidroxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 7-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-N-(4-(5-(²H₃)metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-5-amino-N-(3-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)pentanamida;
 N-(4-(5-metil-2-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 (R)-7-(3-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

ona;
 ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)benzoico;
 3-(ciclopropilmetoxi)-*N*-etil-4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidro-furo[3,2-c]piridin-7-il)benzamida;
 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((3-oxopiperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-(2-fluoroetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-ciclopropoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 7-(3-(2-metoxipropoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 7-(3-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)-5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((*S*)-tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona; y
 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((*R*)-tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(*5H*)-ona;
N-(4-(5-metil-4-oxo-2-((5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-4-oxo-2-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonamido)piperidin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 (*S*)-*N*-(4-(2-((3-hidroxiopiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-4-oxo-2-(piperazin-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((4-etil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-3-il)amino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((7-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((2-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((3-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-(morfolinometil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 (*S*)-*N*-(4-(5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-

il)acetamida;

N-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;

5 *N*-(4-(2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-(5-metil-4-oxo-2-(pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida

N-(4-(5-metil-4-oxo-2-(piperidin-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-(5-metil-4-oxo-2-((3-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;

(*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*R*)-oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona; y

15 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*S*)-oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es:

5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*R*)-oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La expresión "alquilo C₁₋₄" significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos uno y como máximo cuatro, átomos de carbono. Ejemplos de "alquilo C₁₋₄" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, isopropilo y *t*-butilo.

La expresión "alquilo C₁₋₄ deuterado" significa un alquilo C₁₋₄ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados con deuterio.

25 La expresión "alquileo C₁₋₄" significa una cadena alquilo lineal o ramificado que contiene al menos uno y como máximo cuatro, átomos de carbono. Ejemplos de "alquileo C₁₋₄" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno.

La expresión "alquileo C₂₋₄" significa una cadena alquilo lineal o ramificado que contiene al menos dos y como máximo cuatro, átomos de carbono. Ejemplos de "alquileo C₂₋₄" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, etileno, propileno y butileno.

30 La expresión "cicloalquilo C₃₋₇" se usa para describir un anillo no aromático que contiene al menos tres y como máximo siete átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₇ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

35 El término "heterociclo" se refiere a un anillo saturado de 5 o 6 miembros que incluye uno o más (por ejemplo, 2) heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heterociclo saturado incluyen, pero sin limitación, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, 1,4-dioxano, tiomorfolina, 1,4-oxatiano y 1,4-ditano. El punto de unión al resto de la molécula puede ser mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado.

40 La expresión "heterociclo C₄₋₆" se refiere a un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros que incluye uno o más (por ejemplo, 2) heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heterociclo C₄₋₆ saturados incluyen, pero sin limitación, oxetano, azetidina, tietiano, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, 1,4-dioxano, tiomorfolina, 1,4-oxatiano y 1,4-ditano. El punto de unión al resto de la molécula puede ser mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado.

45 La expresión "heterociclo que comprende SO₂" se refiere a un anillo saturado de 5 o 6 miembros que incluye uno o más (por ejemplo, 2) heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y dióxido de azufre en el que al menos uno de los heteroátomos es dióxido de azufre. Ejemplos de grupos heterociclo que comprenden SO₂ incluyen, pero sin limitación, 1,2-dióxido de tetrahydrotiofenilo y 1,1-dióxido de tetrahydro-2*H*-tiopirano.

El término "halo", como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

50 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, la *Journal of the*

American Chemical Society o la *Journal of Biological Chemistry*. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de suministradores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener un átomo quiral, tales que los isómeros ópticos, por ejemplo los enantiómeros pueden formarse. Por consiguiente, la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) ya sea como isómeros individuales aislados como para estar sustancialmente libres del otro isómero (es decir puro) o como mezclas (es decir, racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado tal que esté sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) puede aislarse tal que esté presente menos del 10 %, particularmente menos de aproximadamente el 1 %, por ejemplo menos de aproximadamente el 0,1 %.

10 La separación de isómeros puede lograrse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC.

Se apreciará que la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I) como la base libre y como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma de una base libre.

15 Debido a su posible uso en medicina, son sales de los compuestos de fórmula (I) deseables farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos. Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, véase Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977). Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente usando un ácido o base deseado según sea apropiado. La sal resultante puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del disolvente.

20 Puede formarse una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como bromhídrico), clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, ácido succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, *p*-toluenosulfónico, benzenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, tal como 2-naftalenosulfónico o ácido hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla por ejemplo por cristalización y filtración o por evaporación seguido de trituración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprenderse o ser por ejemplo un bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, *p*-toluenosulfonato, benzenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o sal de hexanoato. En una realización la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) es el clorhidrato.

30 La invención incluye dentro de su ámbito todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I).

35 Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o de los que pueden precipitar o cristalizar. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar enlaces de hidrógeno, tales como agua, xileno, *N*-metil pirrolidinona, MeOH y EtOH pueden usarse para formar solvatos. Los procedimientos para identificación de solvatos incluyen, pero sin limitación, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del ámbito de la invención.

40 La invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de los solvatos de los compuestos de fórmula (I).

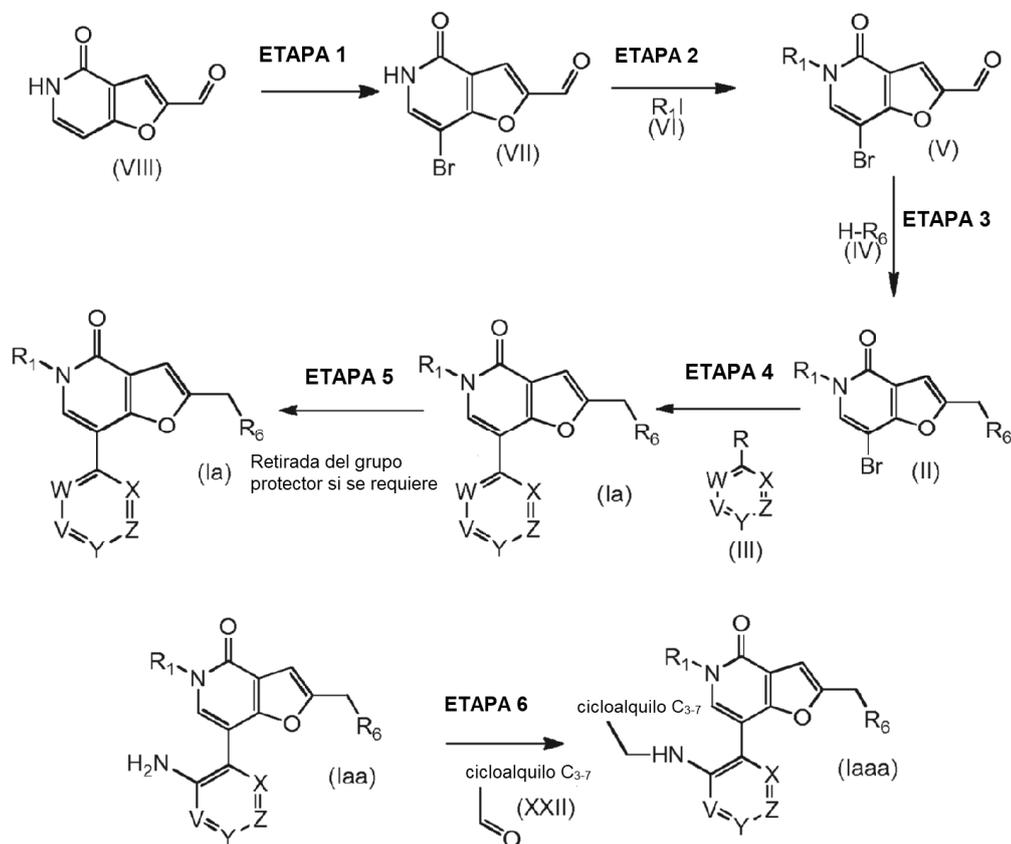
45 La divulgación abarca todos los profármacos, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tras la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un metabolito activo o residuo del mismo. Tales derivados son reconocibles para los expertos en la materia, sin excesiva experimentación. Sin embargo, se hace referencia a la enseñanza de Burger's *Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5ª Edición, Vol. 1: Principles and Practice, que se incorpora en el presente documento como referencia en la medida de la enseñanza de tales derivados.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Por otro lado, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) se pueden caracterizar y diferenciar usando varias técnicas analíticas convencionales, incluyendo, aunque no de forma limitativa, patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectro infrarrojo (IR), espectro Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR).

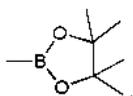
55 Se apreciará que, incluidos dentro del ámbito de la invención, están los solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos pueden fabricarse mediante una variedad de procedimientos, que incluyen química convencional. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se exponen a continuación y después los compuestos específicos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se preparan en los Ejemplos.

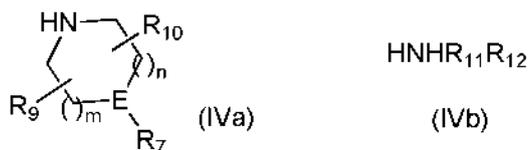
5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en uno cualquiera de los Esquemas 1 a 6 a continuación:



10 en la que R_1 , R_6 , V , W , X , Y y Z son como se define para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre $-B(OH)_2$, $-BF_3K$ y



Si R_6 es $-NR_{11}R_{12}$ y R_{12} es alquilen $C_{1-4}NHR_{13}$, R_{12} se protege por un grupo protector adecuado, tal como BOC, Fmoc o bencilo, que se retira en la Etapa 5 de la síntesis. $H-R_6$ es un compuesto de fórmula (IVa) o un compuesto de fórmula (IVb)



15 en la que m , n , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y E son como se definen para un compuesto de fórmula (I).

En una realización V es $C-R_2$, en el que R_2 es como se define para un compuesto de fórmula (I).

Con respecto de las etapas mostradas en el Esquema 1 pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 puede realizarse tratando con un agente de brominación adecuado, tal como *n*-bromosuccinimida o Br_2 ,

ES 2 654 362 T3

en un disolvente adecuado, tal como THF, AcOH o CH₃CN, a una temperatura adecuada y periodo de tiempo, tal como temperatura ambiente cuando usando NBS durante, por ejemplo, 6 horas o un reflujo si usando Br₂, para, por ejemplo, 30 minutos.

5 La Etapa 2 puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaH, en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente para un periodo de, por ejemplo durante una noche.

10 La Etapa 3 puede realizarse con un agente reductor adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, complejo 2-picolina borano o cianoborohidruro sódico, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol, DCM, 1,2-DCE, cloroformo, THF o éter dietílico, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, 40 °C o 50 °C para un periodo de reacción total de 1-72 h que incluye un periodo de 0-4 h antes de la adición del agente reductor.

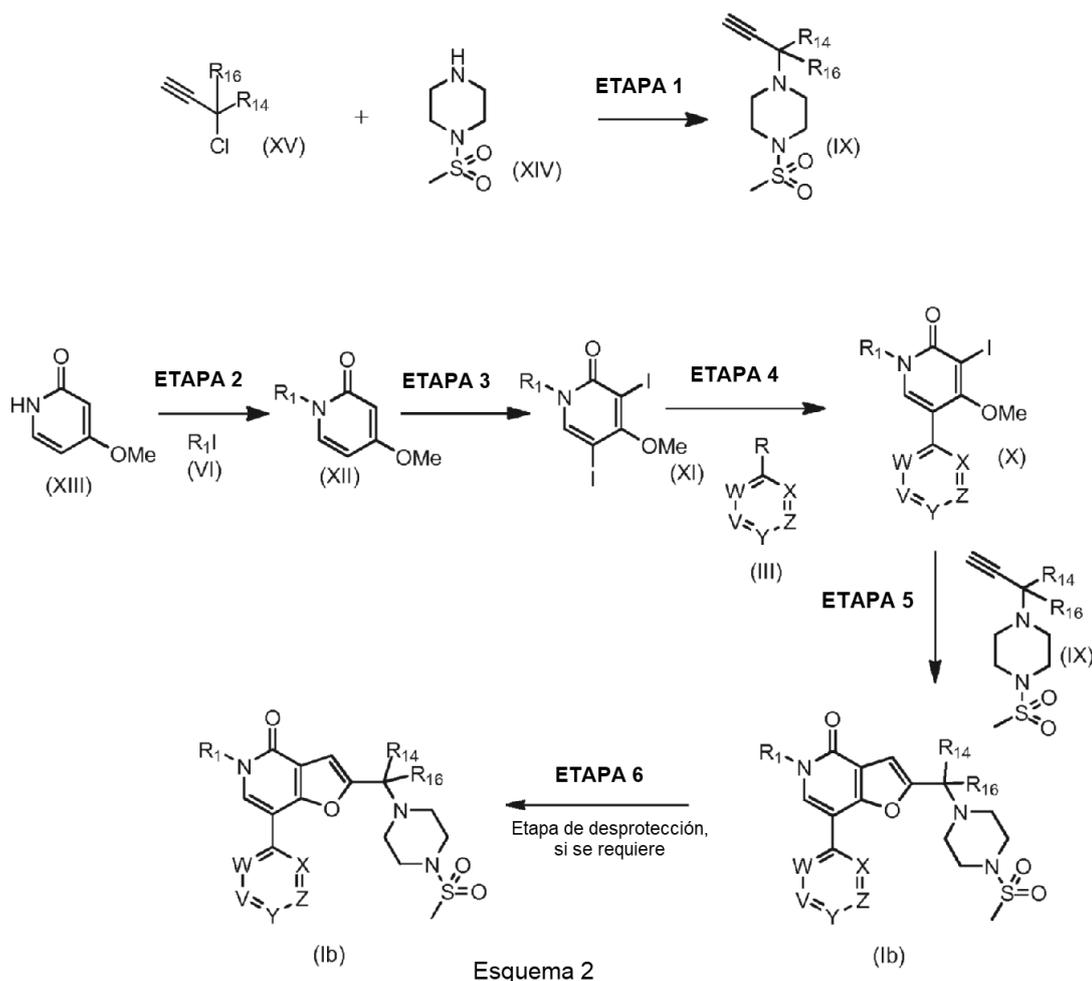
15 La Etapa 4 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf), Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, Xantphos o BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu, KO^tBu, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME acuoso, EtOH en tolueno, tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 80 °C, en un microondas, para un periodo adecuado, tal como 20 minutos.

La Etapa 5a (en la que el grupo protector es BOC) puede realizarse con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

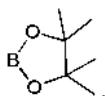
20 La Etapa 5b (en la que el grupo protector es FMOC) puede realizarse con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 5c (en la que el grupo protector es Cbz o bencilo) puede realizarse por hidrogenación en presencia de Pd/C y H₂ en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada, tal como 21 °C, para un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

25 La Etapa 6 puede realizarse con un agente reductor adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, complejo 2-picolina borano o cianoborohidruro sódico, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol, DCM, 1,2-DCE, cloroformo, THF o éter dietílico, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, 40 °C o 50 °C para un periodo de reacción total de 1-72 h que incluye un periodo de 0-4 h antes de la adición del agente reductor.



en la que R₁, R₁₄, R₁₆, V, W, X, Y y Z son como se define para un compuesto de fórmula (I); R se selecciona entre -B(OH)₂, -BF₃K y



5 En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se define para un compuesto de fórmula (I).

Con respecto de las etapas mostradas en el Esquema 2 pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

La Etapas 1 puede realizarse en presencia de cobre y cloruro de cobre; en un disolvente adecuado, tal como Et₂O acuoso, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo de, por ejemplo 16 horas.

10 La Etapas 2 puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaH, en un disolvente adecuado, tal como DMF o THF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o 60 °C, para un periodo de, por ejemplo durante una noche.

La Etapas 3 puede realizarse tratando con 1-yodopirrolidin-2,5-diona, yodosuccinimida o I₂, en presencia de MeCN o CHCl₃, en presencia de un ácido, tal como TFA, AcOH o HNO₃, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo de, por ejemplo 2 horas.

15 La Etapas 4 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf) o Pd(PPh₃)₄, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como TPPTS, BrettPhos, DavePhos, Xantphos o BINAP, una base adecuada, tal como DIPEA, NaO^tBu, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como CH₃CN acuoso, 1,2-DME acuoso, EtOH en tolueno, tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 60 °C, para un periodo adecuado, tal como durante una noche.

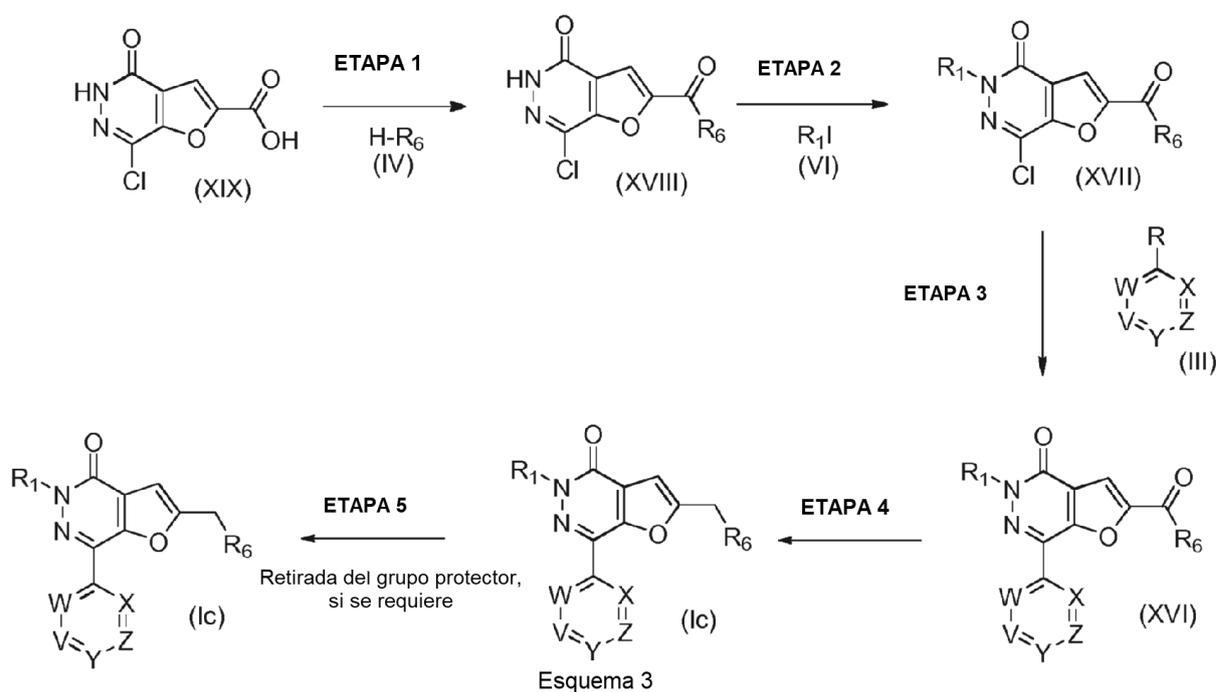
20 La Etapas 5 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf),

Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como PPh₃ o P(2-furilo)₃, yoduro de cobre, una base adecuada, tal como trietilamina, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como ACN, tolueno, THF, DMF, NMP o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 80 °C, para un periodo adecuado, tal como 4 días, o a una temperatura adecuada, tal como 120 °C, para un periodo adecuado, tal como 6 horas en un microondas.

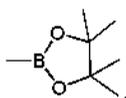
5 La Etapa 6a puede realizarse con un ácido adecuado, tal como HCl en 1, 4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 6b (en la que el grupo protector es FMOC) puede realizarse con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

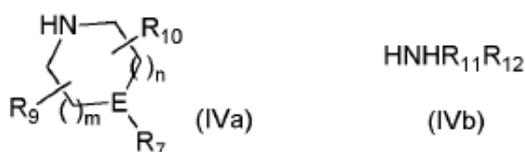
10 La Etapa 6c (en la que el grupo protector es bencilo) puede realizarse por hidrogenación en presencia de Pd/C and H₂ en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada, tal como 21 °C, para un periodo de, por ejemplo, 16 horas.



15 en la que R₁, R₆, V, W, X, Y y Z son como se define para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)₂, -BF₃K y



20 Si R₆ es -NR₁₁R₁₂ y R₁₂ es alquilen C₁₋₄NHR₁₃, R₁₂ se protege por un grupo protector adecuado, tal como BOC, FMOC o bencilo, que se retira en la Etapa 5 de la síntesis. H-R₆ es un compuesto de fórmula (IVa) o un compuesto de fórmula (IVb)



en la que m, n, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y E son como se definen para un compuesto de fórmula (I).

En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se define para un compuesto de fórmula (I).

Con respecto de las etapas mostradas en el Esquema 3 pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

5 La Etapa 1 puede realizarse tratando con un agente de acoplamiento adecuado, tal como HOBt, HOAt o HATU en presencia de una base adecuada, por ejemplo Et₃N o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo de, por ejemplo 16 horas.

La Etapa 2 puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaH en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo de, por ejemplo 16 horas.

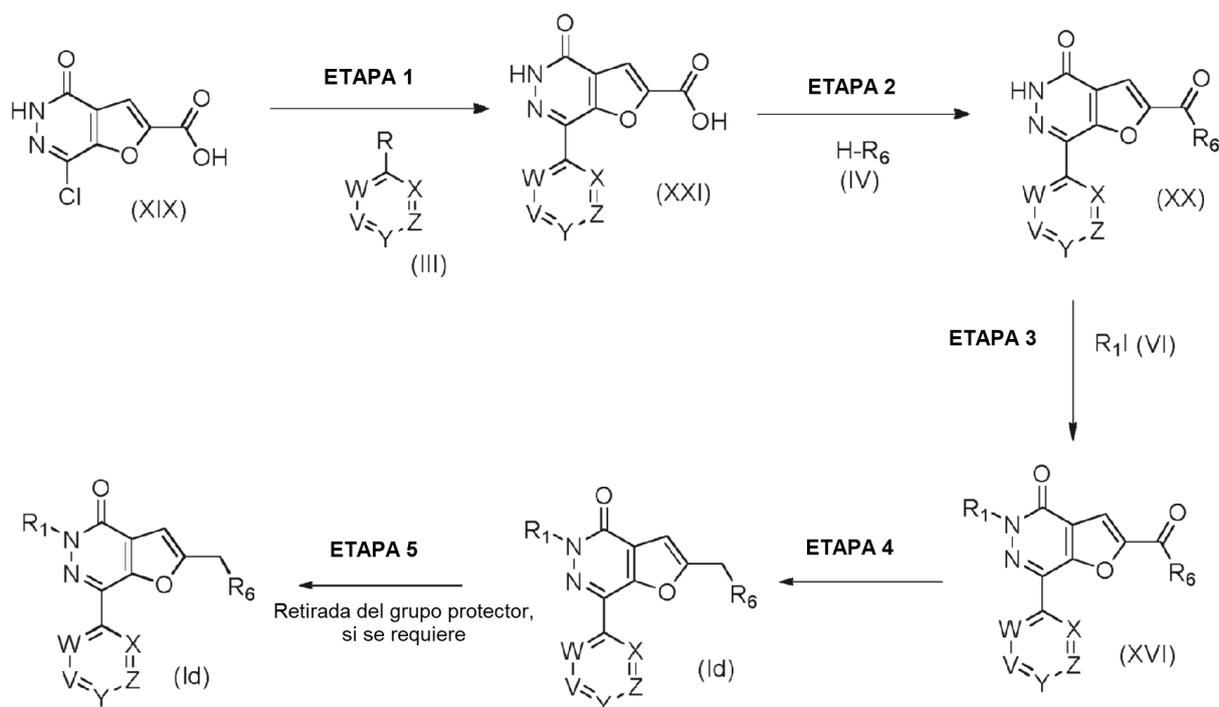
10 La Etapa 3 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf) o Pd(PPh₃)₄, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como TPPTS, BrettPhos, DavePhos, Xantphos o BINAP, una base adecuada, tal como DIPEA, NaO^tBu, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como CH₃CN acuoso, 1,2-DME acuoso, EtOH en tolueno, tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 60 °C, para un periodo adecuado, tal como durante una noche.

15 La Etapa 4 puede realizarse con un agente reductor adecuado, tal como complejo borano-THF o LiAlH₄ en un disolvente adecuado, tal como THF o Et₂O, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, tal como 16 horas.

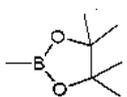
La Etapa 5a puede realizarse con un ácido adecuado, tal como HCl en 1, 4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

20 La Etapa 5b (en la que el grupo protector es FMOC) puede realizarse con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

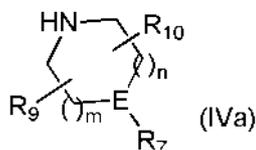
La Etapa 5c (en la que el grupo protector es bencilo) puede realizarse por hidrogenación en presencia de Pd/C and H₂ en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada, tal como 21 °C, para un periodo de, por ejemplo, 16 horas.



25 en la que R₁, R₆, V, W, X, Y y Z son como se define para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)₂, -BF₃K y



Si R_6 es $-NR_{11}R_{12}$ y R_{12} es alquilen $C_{1-4}NHR_{13}$, R_{12} se protege por un grupo protector adecuado, tal como BOC, Fmoc o bencilo, que se retira en la Etapa 5 de la síntesis. $H-R_6$ es un compuesto de fórmula (IVa) o un compuesto de fórmula (IVb)



5 $HNHR_{11}R_{12}$ (IVb)

en la que m , n , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y E son como se definen para un compuesto de fórmula (I).

En una realización V es $C-R_2$ en el que R_2 es como se define para un compuesto de fórmula (I).

Con respecto de las etapas mostradas en el Esquema 4 pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

10 La Etapa 1 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$ o $Pd(PPh_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como TPPTS, BrettPhos, DavePhos, Xantphos o BINAP, una base adecuada, tal como DIPEA, NaO^tBu , Cs_2CO_3 o K_2CO_3 , en un disolvente adecuado, tal como CH_3CN acuoso, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como $60^\circ C$, para un periodo adecuado, tal como durante una noche.

15 La Etapa 2 puede realizarse tratando con un agente de acoplamiento adecuado, tal como HOBt, HOAt o HATU en presencia de una base adecuada, por ejemplo Et_3N o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo de por ejemplo 16 horas.

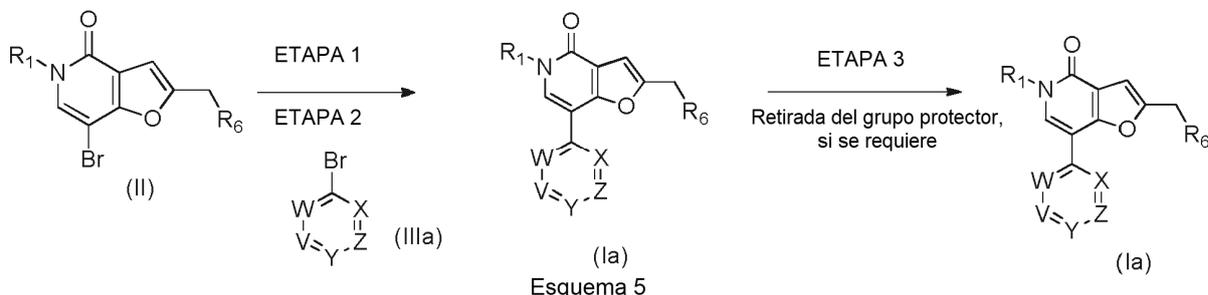
La Etapa 3 puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo de por ejemplo 16 horas.

20 La Etapa 4 puede realizarse con un agente reductor adecuado, tal como complejo borano-THF o $LiAlH_4$ en un disolvente adecuado, tal como THF o Et_2O , a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, tal como 16 horas.

La Etapa 5a puede realizarse con un ácido adecuado, tal como HCl en 1, 4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

25 La Etapa 5b (en la que el grupo protector es Fmoc) puede realizarse con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 5c (en la que el grupo protector es Cbz o bencilo) puede realizarse por hidrogenación en presencia de Pd/C y H_2 en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada, tal como $21^\circ C$, para un periodo de, por ejemplo, 16 horas.



30 en la que R_1 , R_6 , V , W , X , Y y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I).

En una realización V es $C-R_2$, en el que R_2 es como se define para un compuesto de fórmula (I).

Con respecto de las etapas mostradas en el Esquema 5 pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

35 La Etapa 1 puede realizarse por tratamiento con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo PEPPSI-SIPr, PEPPSI-IPr o $Pd(PPh_3)_4$, en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, en disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como $100^\circ C$,

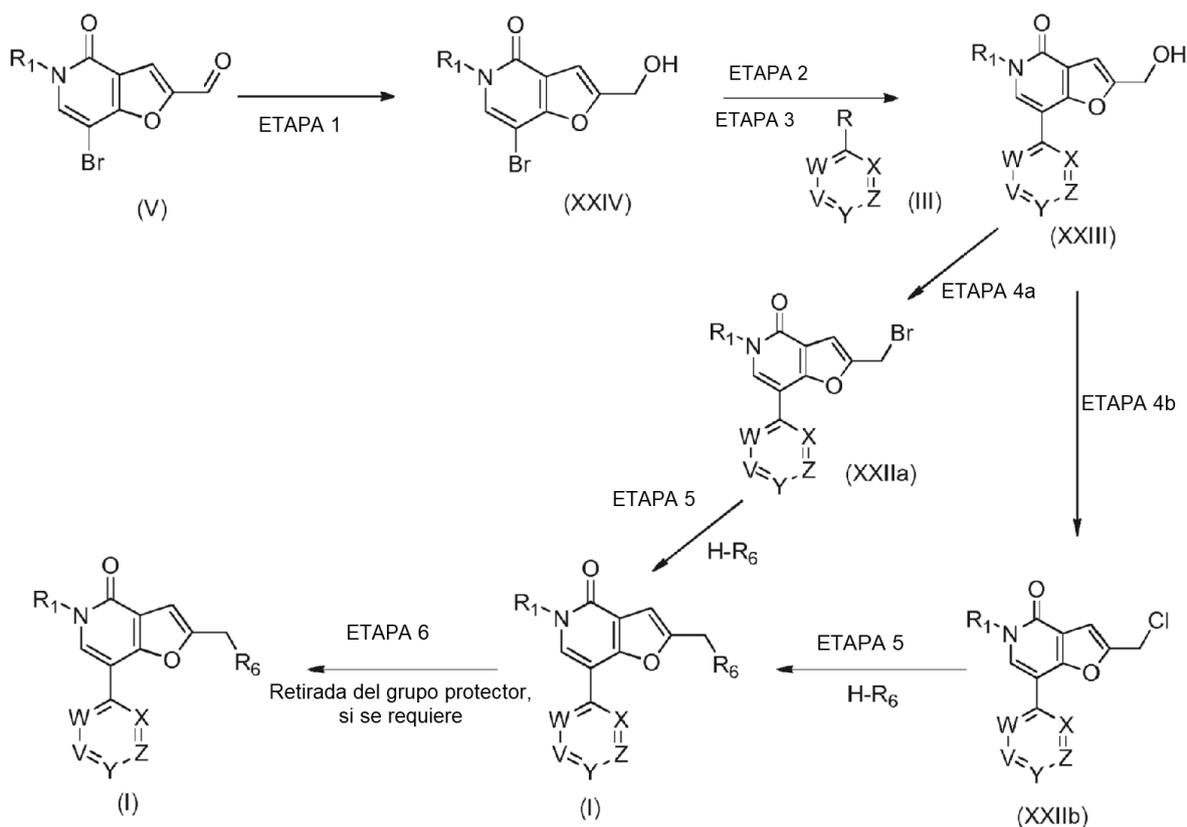
para un periodo adecuado, tal como 3 h.

La Etapa 2 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf).DCM, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄ PEPPSI-IPr o PEPPSI-SIPr, una base adecuada, tal como NaO^tBu, KO^tBu, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, metanol en tolueno, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como 80-150 °C, opcionalmente en un reactor de microondas, para un periodo adecuado, tal como 20 min a 20 h.

5

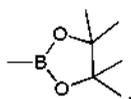
Cuando el grupo protector es BOC, la Etapa 3 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y para un periodo de tiempo adecuado, tal como 1 a 24 h.

10



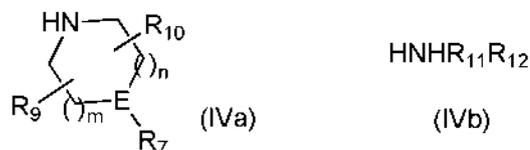
Esquema 6

en la que R₁, R₆, V, W, X, Y y Z son como se define para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)₂, -BF₃K y



15

Si R₆ es -NR₁₁R₁₂ y R₁₂ es alquilen C₁₋₄NHR₁₃, R₁₂ se protege por un grupo protector adecuado, tal como BOC, Fmoc o bencilo, que se retira en la Etapa 6 de la síntesis. H-R₆ es un compuesto de fórmula (IVa) o un compuesto de fórmula (IVb)



20 en la que m, n, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y E son como se definen para un compuesto de fórmula (I).

En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se define para un compuesto de fórmula (I).

Con respecto de las etapas mostradas en el Esquema 6 pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 puede realizarse por tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y para un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 2 h.

- 5 La Etapa 2 puede realizarse por tratamiento con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo PEPPSI-SIPr, PEPPSI-IPr o Pd(PPh₃)₄, en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, en disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, para un periodo adecuado, tal como 3-18 h.

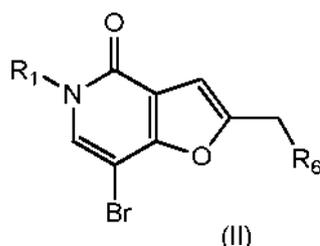
- 10 La Etapa 3 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf).DCM, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄ PEPPSI-IPr o PEPPSI-SIPr, una base adecuada, tal como NaO^tBu, KO^tBu, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, metanol en tolueno, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como 80-150 °C, opcionalmente en un reactor de microondas, para un periodo adecuado, tal como 20 min a 20 h.

- 15 La Etapa 4a puede realizarse por tratamiento con un agente de bromación adecuado, tal como PBr₃, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 40-60 °C y para un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 2 h a durante una noche.

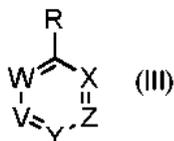
- 20 La Etapa 4b puede realizarse por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como DCM, con una base adecuada, tales como piridina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y para un periodo de tiempo adecuado, para durante una noche.

- 25 La Etapa 5 puede realizarse en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, K₂CO₃ o NaH en un disolvente adecuado, tal como DMSO o DMF, a una temperatura adecuada, tal como 110 °C en un reactor de microondas, o temperatura ambiente y para un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 30 min a 3 h. Cuando el grupo protector es BOC, la Etapa 6 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y para un periodo de tiempo adecuado, tal como 1 a 24 h.

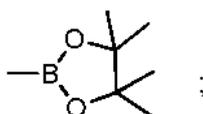
Por lo tanto, en una realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



- 30 en la que R₁, y R₆ son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)

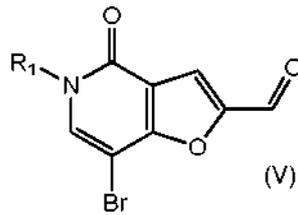


en la que V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente y R se selecciona entre B(OH)₂, BF₃K y

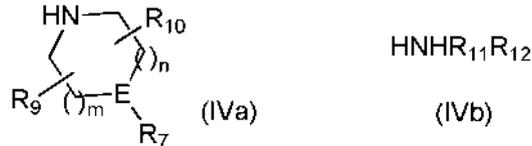


- 35 opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere. En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se ha definido anteriormente.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)

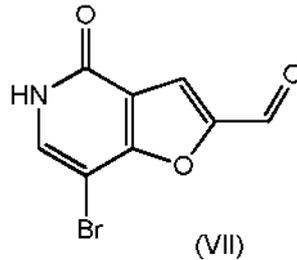


en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, con una amina de fórmula (IVa) o fórmula (IVb)



5 en la que R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, n y E son como se han definido anteriormente, y si R₁₂ es alquilen C₁₋₄NHR₁₃ después R₁₂ se protege mediante un grupo protector adecuado, tal como BOC, Fmoc Cbz o bencilo.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (V) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)

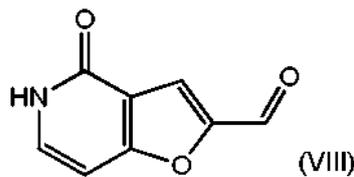


con un compuesto de fórmula (VI)

10 R₁I(VI)

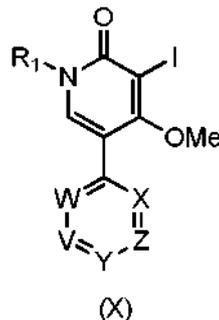
en el que R₁ es como se ha definido anteriormente.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

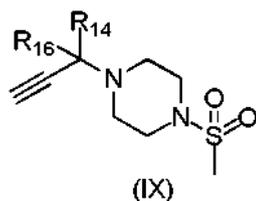


15 con un agente de bromación, por ejemplo n-bromosuccinimida.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)

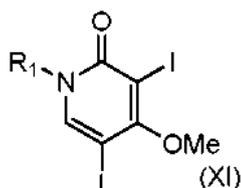


en la que R₁, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IX)

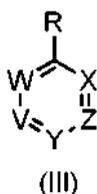


en la que R₁₄ y R₁₆ son como se han definido anteriormente; opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere. En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se ha definido anteriormente.

5 En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (X) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI)

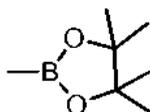


en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



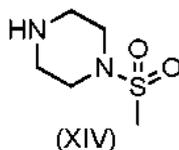
en la que V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y R se selecciona entre B(OH)₂, BF₃K y

10

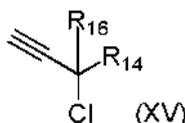


En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se ha definido anteriormente.

En una realización más la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IX) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)

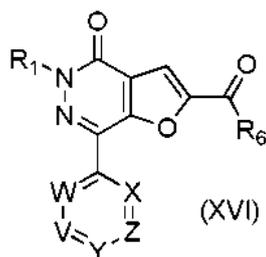


15 con un compuesto de fórmula (XV)



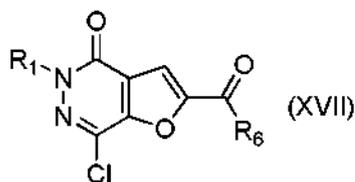
en la que R₁₄ y R₁₆ son como se han definido anteriormente.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI)

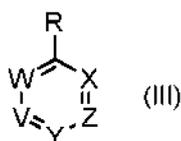


en la que R₁, R₆, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, con un agente reductor; opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere. En una realización el agente reductor es complejo Borano-THF o LiAlH₄. En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se ha definido anteriormente.

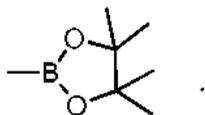
- 5 En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XVI) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII)



en la que R₁ y R₆ son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)

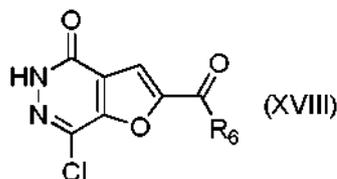


- 10 en la que V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y R se selecciona entre B(OH)₂, BF₃K y



En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se ha definido anteriormente.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XVII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII)

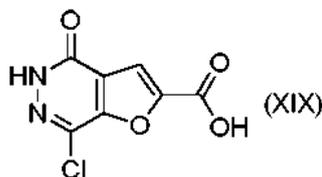


- 15 en la que R₆ es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI)

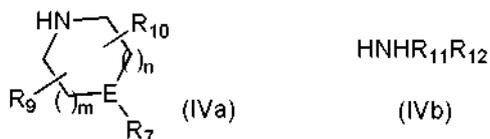
R₁I(VI)

en el que R₁ es como se ha definido anteriormente.

- 20 En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XVIII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX)

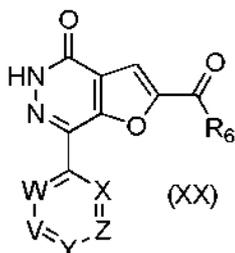


con una amina de fórmula (IVa) o fórmula (IVb)



en la que R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, n y E son como se han definido anteriormente, y si R₁₂ es alquilen C₁₋₄NHR₁₃ después R₁₂ se protege mediante un grupo protector adecuado, tal como BOC, FMOC, Cbz o bencilo.

- 5 En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XVI) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX)

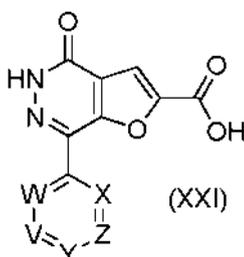


en la que R₆, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; con un compuesto de fórmula (VI)

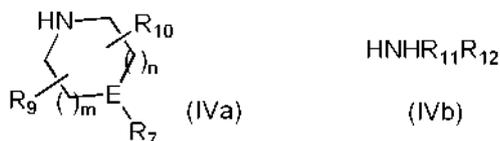
R₁I(VI)

- 10 en el que R₁ es como se ha definido anteriormente. En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se ha definido anteriormente.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XX) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXI)

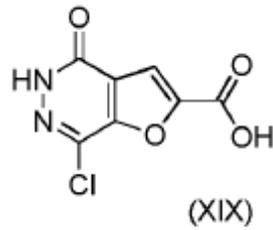


- 15 en la que V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; con una amina de fórmula (IVa) o fórmula (IVb)

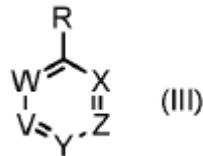


en la que R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, n y E son como se han definido anteriormente, y si R₁₂ es alquilen C₁₋₄NHR₁₃ después R₁₂ se protege mediante un grupo protector adecuado, tal como BOC, FMOC, Cbz o bencilo. En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se ha definido anteriormente

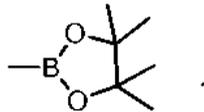
- 20 En una realización más la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XXI) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX)



con un compuesto de fórmula (III)



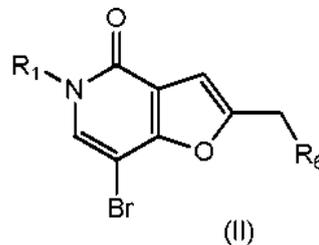
en la que V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y R se selecciona entre B(OH)₂, BF₃K y



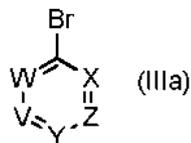
5

En una realización V es C-R₂, en el que R₂ es como se ha definido anteriormente.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

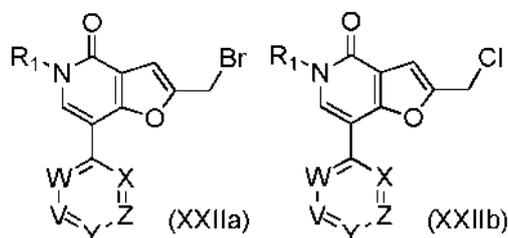


10 en la que R₁ y R₆ son como se han definido anteriormente, a través de un intermedio de éster de boronato, con un compuesto de fórmula (IIIa)

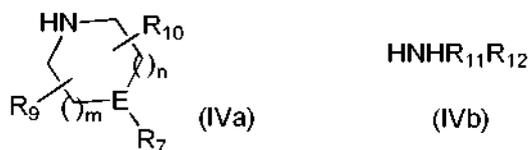


en la que V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere. En una realización V es C-R₂ en la que R₂ es como se ha definido anteriormente.

15 En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIIa) o (XXIIb)

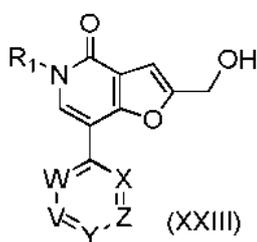


en la que R₁, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, con una amina de fórmula (IVa) o fórmula (IVb)



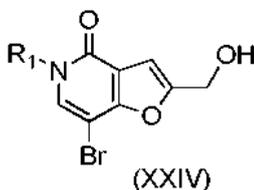
5 en la que R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, n y E son como se han definido anteriormente, y si R₁₂ es alquilen C₁₋₄NHR₁₃ después R₁₂ se protege mediante un grupo protector adecuado, tal como BOC, FMOC Cbz o bencilo. En una realización V es C-R₂ en la que R₂ es como se ha definido anteriormente.

En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XXIIa) o (XXII b) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII)

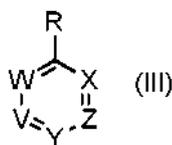


10 en la que R₁, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, en condiciones adecuadas para la halogenación. En una realización V es C-R₂ en la que R₂ es como se ha definido anteriormente.

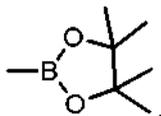
En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XXIII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV)



en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)

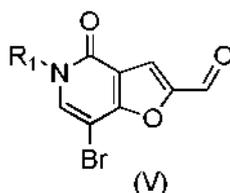


15 en la que V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente y R se selecciona entre B(OH)₂, BF₃K y



En una realización V es C-R₂ en la que R₂ es como se ha definido anteriormente.

20 En otra realización la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XXIV) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, con un agente reductor adecuado.

Los compuestos de fórmulas (III), (IIIa), (IV), (VI), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XIX) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse fácilmente mediante procedimientos conocidos, por ejemplo como se indica por Suzuki en Chem.Rev., 1995, vol. 95, pág. 2457-2483.

Se apreciará por los expertos en la materia que puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos descritos anteriormente. Ejemplos de grupos protectores y los medios para su retirada pueden encontrarse en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (4^a edición, J. Wiley y Sons, 2006). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden retirarse por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido, tal como ácido clorhídrico en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en DCM) o de forma reductora (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o retirada reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando zinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que pueden retirarse mediante hidrólisis catalizada por base.

Se apreciará que en cualquiera de las vías descritas con anterioridad, el orden preciso de las etapas de síntesis por las cuales se introducen varios grupos y restos en la molécula puede variar. Estará dentro de la habilidad del experto en la técnica garantizar que los grupos o restos introducidos en una etapa del proceso no se verán afectados por las posteriores transformaciones y reacciones y de seleccionar el orden de las etapas de síntesis en consecuencia.

Ciertos compuestos intermedios descritos anteriormente forman un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos son inhibidores de bromodominio y, por tanto, se cree que tienen una potencial utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor del bromodominio.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la terapia. El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor del bromodominio.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor del bromodominio. En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas. En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de infecciones víricas. En una realización adicional se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.

También se desvela el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio. En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias crónicas. Se desvela el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. Se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer. Se desvela un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela un procedimiento de tratamiento de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

- fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas en un sujeto que lo necesite que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela un procedimiento de tratamiento de infecciones víricas en un sujeto que lo necesite que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela un procedimiento de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 Adecuadamente, el sujeto que lo necesite es un mamífero, particularmente un ser humano.
- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o sujeto (por ejemplo, ser humano) que es buscada, por ejemplo, por un investigador o clínico. Por otro lado, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, tiene como resultado un tratamiento mejorado, cicatrizar, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su ámbito cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.
- 15 Se cree que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones relacionadas con inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo de los lípidos, fibrosis y en la prevención y tratamiento de infecciones víricas.
- 20 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas, tales como artritis reumatoide, artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica), alopecia, vitiligo, enfermedades ampollas de la piel, nefritis, vasculitis, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de Sjogren, sialoadenitis, oclusión de la vena central de la retina, oclusión de la vena retiniana ramificada, síndrome de Irvine-Gass (poscataratas y posquirúrgicas), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía de las aves, membrana epirretiniana, edema macular quístico telangiectasia parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neuroretinitis, edema macular idiopático, retinitis, ojo seco (queratoconjuntivitis seca), queratoconjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis atópica, uveítis (tal como uveítis anterior, uveítis, uveítis posterior, edema macular asociado a uveítis), escleritis, retinopatía diabética, edema macular diabético, distrofia macular relacionada con el envejecimiento, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo I, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis lúpica, vasculitis con afectación de órganos como glomerulonefritis, vasculitis, incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, pioderma gangrenoso, vasculitis con afectación orgánica y rechazo agudo de órganos trasplantados.
- 25 30 35 40
- En una realización, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno del metabolismo lipídico a través de la regulación de APO-A1, tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.
- En otra realización, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno respiratorio, tal como asma o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias.
- 45 En otra realización, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno inflamatorio sistémico, tal como artritis reumatoide, artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple enfermedad intestinal inflamatoria (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
- En otra realización, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es esclerosis múltiple.
- En una realización adicional, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es diabetes de tipo I.
- 50 Los inhibidores del bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuesta inflamatorias a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, sepsis aguda, síndrome de sepsis, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de shock tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria en adultos), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociados con infecciones virales, tales como gripe, herpes zoster, herpes simple y coronavirus. En una realización, la enfermedad o afección que implica una respuesta inflamatoria a una infección con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas es sepsis aguda.
- 55

- 5 Los inhibidores del bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con la lesión por isquemia-reperusión, como el infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (accidente cerebrovascular), síndromes coronarios agudos, lesión por reperusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación de la arteria coronaria, procedimientos de derivación cardiopulmonar, embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de las extremidades periféricas.
- Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas como la fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, formación de cicatrices con queloides, esclerodermia (incluida la morfea) y fibrosis cardíaca.
- 10 Los inhibidores del bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones virales, tales como infecciones y reactivaciones del herpes simple, herpes labial, infecciones y reactivaciones del herpes zóster, varicela, herpes zóster, virus del papiloma humano (VPH), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, incluida la enfermedad respiratoria aguda, infecciones por poxvirus, tales como la viruela bovina y la viruela y el virus de la peste porcina africana. En una realización, la infección viral es una infección por HPV de la piel o epitelios cervicales. En otra realización, la infección viral es una infección por VIH latente.
- 15 Los inhibidores del bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluidos los hematológicos (como la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple), epiteliales que incluyen carcinomas de pulmón, de mama y de colon, carcinomas de línea media, tumores mesenquimales, hepáticos, renales y neurológicos.
- Los inhibidores del bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de uno o más cánceres seleccionados de
- 20 cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colorrectal, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de huesos, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofilica crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, leucemia de linaje mixto, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial,
- 25 cáncer de la vulva, cáncer de cuello de útero, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal), carcinoma de la línea media NUT y cáncer testicular.
- 30 En una realización, el cáncer es leucemia, por ejemplo, una leucemia seleccionada entre leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de linaje mixto (MLL). En otra realización, el cáncer es NUT-carcinoma de línea media. En otra realización, el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización, el cáncer es un cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón microcítico (CPCP). En otra realización, el cáncer es neuroblastoma. En otra realización, el cáncer es linfoma de Burkitt. En otra realización, el cáncer es cáncer de cuello uterino. En otra realización, el cáncer es cáncer de esófago. En otra realización, el cáncer es cáncer de ovarios. En otra realización, el cáncer es cáncer de mama. En otra realización, el
- 35 cáncer es cáncer colorrectal.
- En una realización, la enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor del bromodominio se selecciona de enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumatismo importante, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se
- 40 administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de: SIRS, el inicio del shock, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SDRA, insuficiencia renal aguda, hepática, cardíaca o lesión y mortalidad gastrointestinal. En otra realización, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de procedimientos quirúrgicos u otros asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SIRS o MODS (síndrome de disfunción orgánica múltiple). En una realización particular, la
- 45 enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominios es sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de la pancreatitis aguda o crónica. En otra realización, el bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.
- 50 Como se usa en el presente documento, la referencia al "tratamiento" de una enfermedad o afección particular incluye la prevención o profilaxis de dicha enfermedad o afección.
- 55 La expresión "enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio" pretende incluir cada una o todas las enfermedades o afecciones anteriores.
- La invención proporciona además un procedimiento para inhibir un bromodominio que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Si bien es posible que para su uso en terapia, un compuesto de fórmula (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables se puedan administrar como el producto químico en bruto, es habitual presentar el principio activo como una composición farmacéutica.

5 Por tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes. Los compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son tal como se han descrito con anterioridad. El o los vehículos, diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la composición y no deletéreos para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona también un procedimiento para la preparación de una
10 composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede usarse en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados a su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al
15 menos 85 % de pureza, especialmente al menos 98 % de pureza (% en peso por peso).

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Por consiguiente, dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día. Las composiciones de dosificación
20 unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria (para administración más de una vez al día), como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administrar mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), ocular (incluyendo tópica, intraocular, subconjuntival, episcleral, sub-Tenon), vaginal o parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, poniendo en contacto el principio activo con el(los) vehículos(s) o excipiente(s).

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración parenteral, en concreto administración intravenosa.

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración oral.

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración tópica.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la composición sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis individual o de multidosis, por ejemplo, ampollas y viales precintados, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que únicamente requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea
35 pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

45 Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como EtOH, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para incorporar en comprimidos o cápsulas se pueden preparar reduciendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado (p. ej., mediante micronización) y mezclando con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar, tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También puede esta presente agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se pueden fabricar preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente y llenando las cubiertas de gelatina formadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de carga. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio puede también añadirse para incrementar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.
55

Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes,

deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, sabores, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, goma de tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los agentes disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulación o trituración, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando en comprimidos. Se preparó una mezcla en polvo mezclando el compuesto, molido adecuadamente, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidina, un retardante de solución tal como parafina, un acelerados de resorción tal como una sal cuaternaria y/o agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a pasar a través de un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla de polvo se puede pasar a través de una máquina formadora de comprimidos y el resultado son lingotes formados de manera imperfecta rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir que se peguen a los moldes formadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre y comprimir en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o de material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir pigmentos a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales tales como una solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria tal que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que se prepararon elixires mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proporcionar un perfil de liberación modificada para mantener o controlar de otro modo la liberación del agente terapéuticamente activo.

Cuando sea apropiado, las composiciones unitarias de dosificación para la administración oral se pueden microencapsular. La composición puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material en forma de partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Se pueden formar liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, emulsiones lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espumas, pulverizadores, aerosoles o aceites. Dichas composiciones farmacéuticas pueden incluir aditivos convencionales que incluyen, pero no se limitan a los mismos, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco, codisolventes, emolientes, propulsores, agentes modificadores de la viscosidad (agentes gelificantes), tensioactivos y vehículos. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración tópica que comprende entre 0,01-10 %, o entre 0,01-1 % del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la composición.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las composiciones se aplican preferentemente como una pomada tópica, crema, gel, pulverizador o espuma. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo se puede formular en una crema con una base de aceite-en-agua o con una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas para el ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las composiciones que se administrarán al ojo tendrán un pH y una osmolalidad oftálmicamente compatibles. Se pueden incluir uno o más agentes de ajuste del pH y/o agentes tampón oftálmicamente aceptables en una composición de la invención, que incluyen ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se pueden incluir en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo oftalmológicamente aceptable. Se pueden incluir una o más sales oftálmicamente aceptables en la

composición en una cantidad suficiente para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo oftálmicamente aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfatotiosulfato.

5 El dispositivo de administración ocular puede diseñarse para la liberación controlada de uno o más agentes terapéuticos con múltiples velocidades de liberación definidas y cinética de dosis sostenida y permeabilidad. La liberación controlada puede obtenerse mediante el diseño de matrices poliméricas que incorporan diferentes elecciones y propiedades de polímeros biodegradables/bioerosionables (por ejemplo, poliacetato de (etilenvinilo) (EVA), PVA superhidrolizado), hidroxialquilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), policaprolactona, ácido poli(glicólico), ácido poli(láctico), polianhídrido, pesos moleculares del polímero, cristalinidad del polímero, relaciones de copolímeros, condiciones de procesamiento, acabado superficial, geometría, adición de excipientes y recubrimientos poliméricos que mejorarán la difusión, erosión, disolución y ósmosis del fármaco.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración ocular también incluyen composición acuosa gelificable *in situ*. Dicha composición comprende un agente gelificante en una concentración eficaz para promover la gelificación al contacto con el ojo o con fluido lagrimal. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros termoendurecibles. El término "gelificable *in situ*", tal como se usa en el presente documento, incluye no solo líquidos de baja viscosidad que forman geles al contacto con el ojo o con fluido lagrimal, sino que también incluye líquidos más viscosos, tales como geles semifluidos y tixotrópicos que exhiben una viscosidad sustancialmente aumentada o rigidez del gel después de la administración al ojo. Véanse, por ejemplo, Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3;57:1595-639, incorporado en el presente documento por referencia con el fin de su enseñanzas de los ejemplos de polímeros para su uso en la administración ocular de fármaco.

Las formas farmacéuticas para su administración nasal o mediante inhalación se pueden preparar convenientemente en forma de aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

25 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para su administración por inhalación, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo obtenido mediante micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto de tamaño reducido (p. ej., micronizado) o la sal se define por un valor de D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

30 Las formulaciones en aerosol, por ejemplo para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en cantidades mono o multidosis en forma estéril en un contenedor sellado, que pueden tomar la forma de un cartucho o rellenarse para su uso con un dispositivo atomizador o un inhalador. Como alternativa, el contenedor sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de monodosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula aplicadora (inhalador de dosis medida), que se desechará una vez que los contenidos del contenedor se hayan agotado.

35 Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador en aerosol, preferentemente contiene un propulsor adecuada bajo presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como hidrofluorocarbono (HFC). propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de una bomba-atomizador. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo codisolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución pueden también requerir la adición de codisolventes tales como EtOH.

45 Para las composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable en polvo seco. Dicha composición puede comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (preferentemente en forma de tamaño de partícula reducida, por ejemplo en forma micronizada) y, opcionalmente, un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o de calcio. Preferentemente, la composición inhalable en polvo seco comprende una mezcla de polvo seco o lactosa, por ejemplo lactosa monohidrato y el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Tales composiciones se pueden administrar al paciente usando un dispositivo adecuado tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline que se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A.

55 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse en forma de una formulación fluida para su liberación desde un dispensador de fluidos, por ejemplo un dispensador de fluidos que tiene una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario sobre una mecanismo de bomba del dispensador del fluido. Dichos dispensadores de fluido están generalmente provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación de fluido, administrándose las dosis tras activaciones secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador/a se puede configurar para su inserción en las fosas nasales del usuario para la

pulverización de la formulación fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe e ilustra en el documento WO-A-2005/044354.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de una serie de factores, incluidos, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la afección concreta que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y, en última instancia será a discreción del médico o veterinario encargado de la atención. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosis para administración oral o parenteral contiene, preferentemente, de 0,01 a 3000 mg, más preferentemente de 0,5 a 1000 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculados como la base libre. Cada unidad de dosis para administración nasal o inhalada contiene, preferentemente, de 0,001 a 50 mg, más preferentemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg al día, 0,5 a 1000 mg al día, o de 100 mg a 2500 mg al día o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg al día o de 0,01 a 5 mg al día del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Esta cantidad se puede proporcionar en una sola dosis al día o, más habitualmente, en varias (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis al día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) *per se*.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar solos o junto con otros agentes terapéuticos. Por tanto, los tratamientos de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal y farmacéuticamente aceptable de la misma y el uso de al menos otro agente terapéuticamente activo. Preferentemente, los tratamientos de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal y farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos otro agente terapéuticamente activo. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el uno o varios agentes terapéuticamente activos se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, se puede realizar de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del uno o más compuestos de fórmula (I) o (a) sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el resto de agente(s) terapéuticamente activo(s) y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. Por tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.

Por tanto, en un aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con o incluir uno o más otros agentes terapéuticos, por ejemplo seleccionados de antibióticos, antivirales, corticosteroides, antagonistas muscarínicos, agonistas beta-2 y análogos de vitamina D3. En una realización adicional, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en combinación con un agente terapéutico adicional que es adecuado para el tratamiento del cáncer. Ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales se encuentran en *Cancer Principles and Practice of Oncology* de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª Edición (2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Un experto en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basados sobre las características concretas de los fármacos y el cáncer implicado. Otros agentes terapéuticos para su uso en combinación con el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero no se limitan a los mismos, agentes anti-microtúbulos (tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca); complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes (tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos); agentes antibióticos (tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas); inhibidores de la topoisomerasa II (tales como epipodofilotoxinas); antimetabolitos (tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato); inhibidores de topoisomerasa I (tales como camptotecinas, hormonas y análogos hormonales); inhibidores de la vía de transducción de señales (tales como inhibidores del receptor de la tirosina); inhibidores de angiogénesis de tirosina quinasa no receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; moduladores epigenéticos o transcripcionales (tales como inhibidores de histona deacetilasa) e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Se apreciará que cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente mediante la vía inhalada, intravenosa, oral, o intranasal, que la composición farmacéutica resultante puede administrarse por las mismas vías. Como alternativa, los componentes individuales de la composición se pueden administrar por vías diferentes.

Una forma de realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

Para un experto en la técnica, quedará claro, cuando sea adecuado, que los otros ingredientes terapéuticos se

5 pueden usar en forma de sales, por ejemplo en forma de sales de metal alcalino o amina o en forma de sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro que, cuando sea adecuado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

Las combinaciones a las que se hace referencia en lo que antecede pueden presentarse de forma conveniente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, composiciones farmacéuticas, que comprende una combinación tal como se ha definido en lo que antecede junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable representan otro aspecto de la invención.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar mediante los procedimientos descritos a continuación o mediante procedimientos similares. Por lo tanto, los siguientes compuestos intermedios y ejemplos sirven para ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y no deben considerarse como limitantes del ámbito de la invención de ninguna manera.

15 **Detalles experimentales generales**

Todas las temperaturas referidas están en °C.

Los nombres de los siguientes compuestos se han obtenido usando el programa de nombres de compuestos "ACD Name Pro 6.02" o ChemDraw Ultra 12.0.

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
ACN	acetonitrilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BrettPhos	2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenilo
BuLi	butillitio
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -butanol
CaCO ₃	carbonato de calcio
Cbz	carbobenciloxi
CDCl ₃	deuterocloroformo
reactivo de Comins	metanosulfanamida de <i>N</i> -(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -((trifluorometil)sulfonilo)
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CHCl ₃	cloroformo
CH ₃ CN	acetonitrilo VC volumen de columna
DavePhos	2-díciclohexilfosfino-2'-(dimetilamino)bifenilo
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
1,2-DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> 6	dimetilsulfóxido deuterado
DPPA	difenilfosforil azida
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
Fmoc	fluorenilmetiloxicarbonilo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HCO ₂ H	ácido fórmico
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>i</i> -PrOAc	<i>isopropilacetato</i>
<i>i</i> -Pr ₂ O	éter diisopropílico

<i>i</i> -PrOH	alcohol <i>isopropílico</i>
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOH	hidróxido potásico
CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiCl	cloruro de litio
LiOH	hidróxido de litio
M	molar (concentración)
mCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
MeCN	acetonitrilo
Mel	yoduro de metilo
MeOH- <i>d</i> ₄	metanol deuterado
MeOH	metanol
2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
MDAP	cromatografía autopreparativa dirigida a masa
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
N	normal (concentración)
N ₂	nitrógeno
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaI	yoduro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	hidrogenocarbonato sódico
NaNO ₂	nitrito sódico
Na(OAc) ₃ BH	triacetoxi borohidruro sódico
Na ^t Bu	<i>tert</i> -butóxido sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NEt ₃	triethylamina
NH ₃	amoníaco
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
OTf	trifluorometanosulfonato
PEPPSI	estabilización e iniciación de preparación de precatalizador potenciado con piridina
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dicloruro de <i>bis</i> (trifenilfosfina)paladio (II)
PdCl ₂ (dppf)	dicloruro de [1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	<i>tris</i> (dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(PPh ₃) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
P(OPh) ₂ (O)OH	ácido difenilfosfórico
PPh ₃	trifenilfosfina
ppm	partes por millón
cat. Rh.	catalizador de rodio
Tr	tiempo de retención
ta	temperatura ambiente
SCX	intercambio catiónico fuerte
SPE	extracción de fase sólida
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCI	cloruro de trimetilsililo
TPPTS	sal trisódica del ácido 3,3',3''-fosfinidinetris(bencenosulfónico)
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
Xantphos	1,1'-(9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil) <i>bis</i> [1,1-difenilfosfina]

Metodología CLEM**Procedimiento Fórmico****Condiciones CL**

El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7µm diámetro de empaquetamiento) a 40 °C.

ES 2 654 362 T3

Los disolventes empleados fueron:

- A = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua
- B = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1	97	3
1,5	1	0	100
1,9	1	0	100
2,0	1	97	3

- 5 La detección UV fue una señal sumada de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones EM

- EM : Waters ZQ
- Modo de ionización : Electropulverizador positivo y negativo de exploración alternativa
- Intervalo de barrido : 100 a 1000 AMU
- Tiempo de barrido : 0,27 s
- Retraso entre barridos : 0,10 s

Procedimiento Fórmico (ejecución de 2,5 minutos)

El análisis CLEM se realizó en una columna Agilent 1200-6110 CLEM, Halo-C18 (4,6 mm x 50 mm, 2,7 µm diámetro de empaquetamiento) a 40 °C.

- 10 Los disolventes empleados fueron:

- A = Solución de ácido fórmico al 0,05 % v/v en agua
- B = Solución de ácido fórmico al 0,05 % v/v en acetonitrilo

El gradiente empleado fue: tiempo total es 2,5 min

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1,8	95	5
1,0	1,8	5	95
2,0	1,8	5	95
2,1	1,8	95	5

La detección UV fue una señal sumada de una longitud de onda de 214 nm a 254 nm. Condiciones EM

- EMAgilent : 1200-6120 CLEM
- Modo de ionización : IEN positiva y negativa Intervalo de barrido 100 a 1000 AMU
- Flujo de gas de secado (l/min) : 12
- Presión del nebulizador (psig) : 35
- Temperatura de gas de secado (°C) : 350
- Voltaje capilar (v) : 3000

- 15 **Procedimiento de alto pH**

Condiciones CL

El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7µm diámetro de empaquetamiento) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A = hidrogenocarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con una solución de amoniacó
B = acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

5 La detección UV fue una señal sumada de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

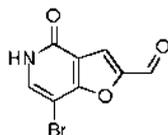
Condiciones EM

EM : Waters ZQ
Modo de ionización : Electropulverizador positivo y negativo de exploración alternativa
Intervalo de barrido : 100 a 1000 AMU
Tiempo de barrido : 0,27 s
Retraso entre barridos : 0,10 s

RMN

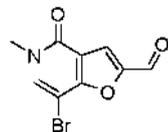
El espectro se ejecutó en una máquina de RMN a 400 o 600 MHz a 302 K o para los espectros de TV a 392-393 K.

Intermedio 1: 7-bromo-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído

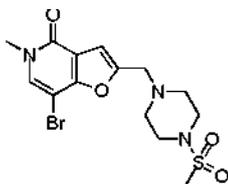


10 Se añadió *N*-bromosuccinimida (3,93 g, 22,07 mmol) en porciones a una suspensión en agitación de 4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (3,0 g, 18,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 7-bromo-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (3,96 g, 16,36 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,57 min, MH⁺ 242/244

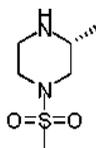
Intermedio 2: 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído



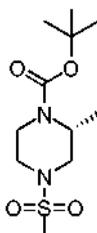
20 Se añadió yodometano (4,63 g, 2,04 ml, 32,6 mmol) a una suspensión en agitación de 7-bromo-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 1, 3,95 g, 16,32 mmol) y carbonato de cesio (15,95 g, 49,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una porción adicional de yodometano (4,63 g, 2,04 ml, 32,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante unas 4 horas adicionales. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en agua (100 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido se retiró por filtración, se lavó vigorosamente con agua y se secó para dar 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (4,00 g, 15,62 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,63 min, MH⁺ 256/258

Intermedio 3: 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

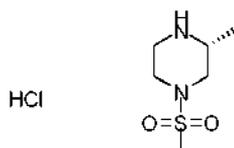
Se añadió 1-(metilsulfonyl)piperazina (242,09 mg, 1,474 mmol) a una solución en agitación de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 251,54 mg, 0,982 mmol) en MeOH (9 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió un complejo 2-picolina borano (115,43 mg, 1,079 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó. Se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) se desprendió gas. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando sulfato sódico y el disolvente se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente MeOH al a 0-6 % en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (284 mg, 0,702 mmol, rendimiento del 71,5 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,50 min, MH⁺ 404/406

Intermedio 4: (R)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina

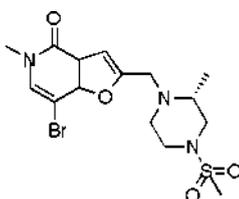
Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonylo (6 g, 52,4 mmol) en THF (50 ml), durante 2 min, a una solución de (R)-2-metilpiperazina (5 g, 49,9 mmol) en NaOH (2M) (50 ml) y THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y se vertió sobre ácido clorhídrico 2 M (100 ml). La mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase acuosa se separó y se basificó (pH=12) mediante la adición de hidróxido sódico sólido. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar (R)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina (1,781 g, 9,99 mmol, rendimiento del 20,02 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ-ppm 3,32 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,7-2,54 (m, 3H), 2,3 (s ancho, 1H), 2,2 (t, 1H), 0,97 (d, 3H)

Intermedio 4a: 2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Se recogió 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (49 g, 245 mmol) en THF (150 ml) y NaOH 2 M (220 ml, 440 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. La reacción se agitó vigorosamente cuando se añadió vigorosamente cloruro de metanosulfonylo (20,97 ml, 269 mmol) en THF (150 ml). La reacción se dejó en agitación durante una noche. Se añadió cloruro de metanosulfonylo adicional (2 ml) y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2 N (400 ml) y hielo (-200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 2 N (400 ml) y salmuera (500 ml) después se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (62,673 g, 214 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ-ppm 4,27 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,13 (d, 3H).

Intermedio 4b: clorhidrato de (R)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina

Se recogió 2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 4a, 58,506 g, 210 mmol) en DCM y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió HCl (400 ml, 1600 mmol) y la reacción se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se formó un precipitado espeso. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con Et₂O para dar (*R*)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina, clorhidrato (49,835 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 9,18 (s a, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 1,26 (d, 3H).

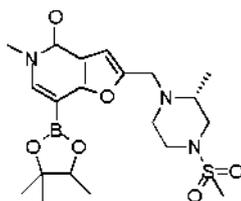
Intermedio 5: (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Se añadió (*R*)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina (para una preparación, véase el Intermedio 4, 522 mg, 2,93 mmol) a una suspensión de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 500 mg, 1,953 mmol) en metanol (18 ml) y ácido acético (2 ml) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió un complejo 2-Picolina borano (1,592 g, 14,88 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron porciones adicionales de complejo 2-picolina borano (104 mg, 0,977 mmol) y (*R*)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina (70 mg, 0,393 mmol) y la reacción se agitó durante 2 días. El disolvente se evaporó y se añadió bicarbonato sódico (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 2-4 % en DCM. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (416 mg, 0,994 mmol, rendimiento del 50,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,53 min, MH⁺ 418/420

Preparación alternativa

Se suspendieron 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 45 g, 176 mmol) y (*R*)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina, clorhidrato (para una preparación, véase el Intermedio 4b, 71,7 g, 334 mmol) en 2-MeTHF (2192 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Et₃N (61,2 ml, 439 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (74,5 g, 351 mmol) durante ~ 10 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la reacción se concentró al vacío. El residuo se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ sat. (1000 ml) y después se extrajo con DCM (2 x 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un sólido de color naranja. Este se combinó con un lote de producto en bruto a partir de una reacción a escala de 5 g para la purificación. Un intento de aumentar el producto combinado en un mínimo de DCM falló porque había material insoluble, por lo que se filtró la mezcla. El filtrado se concentró a -200 ml de DCM que se cargó sobre un cartucho SNAP de 1500 g y eluyó NH₃ 2 M al 0 % en metanol en DCM para 1,6 CV, después NH₃ 2 M al 0-5 % en metanol sobre 10,6 CV, después se mantuvo al 5 % para 3 CV; percepción umbral 15mA; fracciones de 400 ml. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar un sólido de color crema. Las fracciones mezcladas se combinaron y se concentraron al vacío, después se volvieron a someter a una columna de 340 g cartucho SNAP y las mismas condiciones; fracciones de 51 ml. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar un sólido de color crema. Los dos lotes se combinaron en el mínimo de DCM y se concentraron al vacío para dar (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (64,055 g) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ-ppm 7,37 (1H, s), 6,88 (1H, s), 3,92 (2H, AB d), 3,63 (3H, s), 3,53 (2H, m), 2,97 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,64 (3H, m), 1,26 (3H, d). CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,77 min, MH⁺ 418/420.

Intermedio 5a: (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



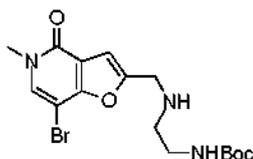
Una solución de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 30 g, 71,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se trató con trietilamina (60,1 ml, 430 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (62,4 ml, 430 mmol), después Pd(PPh₃)₄ (8,29 g, 7,17 mmol) y la mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, después se calentó a 100 °C durante 18 h

La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con *i*-PrOH (30 ml), que se añadió muy cuidadosamente, gota a gota, debido a la efervescencia vigorosa durante la adición. La suspensión resultante se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó. Se añadió *i*-PrOH (100 ml), dando una solución de color pardo transparente, que al agitarse durante 30 min, dio un precipitado denso de color beis. Este se recogió por filtración y se lavó con isopropanol (30 ml), después se secó en el horno de vacío para dar el producto, se suspendió en *i*-PrOH (100 ml) y se agitó durante 30 min, después se filtró y el sólido se lavó con *i*-PrOH para dar (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (32 g, 68,8 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ-ppm 7,67 (1H, s), 6,77 (1H, s), 3,94 (2H, AB d), 3,65 (3H, s), 3,54 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,66 (3H, m), 1,38 (12H, s), 1,29 (3H, d). Usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

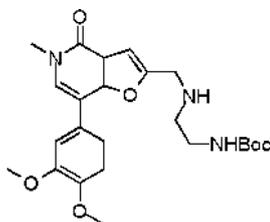
Preparación alternativa.

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 230 mg, 0,550 mmol), trietilamina (0,307 ml, 2,199 mmol) y PEPPSI-IPr (37,5 mg, 0,055 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) durante 2 min. Se añadió gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,479 ml, 3,30 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución que después se calentó a 100 °C durante 3 h en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite, después se concentró al vacío para dejar un semisólido de color amarillo (522 mg, 234 %). La CLEM mostró la presencia de (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (4 %), Tr = 0,70 min, MH⁺ 466; ácido (*R*)-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)borónico (36 %), Tr = 0,38 min, MH⁺ 384; y (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (50 %), Tr = 0,40 min, MH⁺ 340. Se supone que la conversión a los intermedios deseados es del 40 % (ácido borónico al 36 % + éster boronato al 4 %). El rendimiento máximo teórico de 223 mg, por lo tanto, el material usado en bruto en la siguiente etapa suponiendo el 17% de pureza en p/p.

Intermedio 6: (2-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo

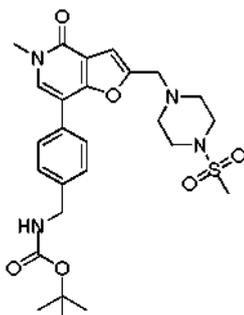


Se añadió clorhidrato de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (115 mg, 0,586 mmol) a una solución de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 100 mg, 0,391 mmol) en MeOH (7 ml) y ácido acético (0,778 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió complejo 2-picolina borano (46,4 mg, 0,434 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM para dar (2-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (38 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 24,31 %). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,59 min, MH⁺ 400/402

Intermedio 7: (2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo

5 Una mezcla de (2-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 6, 34 mg, 0,085 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (22,85 mg, 0,126 mmol), carbonato potásico (58,7 mg, 0,425 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (5,96 mg, 8,49 μ mol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MDAP. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar (2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-

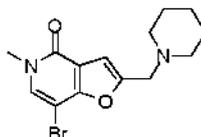
10 dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (25 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 64,3 %) en forma de una goma incolora. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,69 min, MH⁺ 458

Intermedio 8: 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)encilcarbamato de *tert*-butilo

15 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 280 mg, 0,693 mmol), ácido (4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (257 mg, 1,024 mmol), carbonato potásico (479 mg, 3,46 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (23,33 mg, 0,033 mmol) en tolueno (2 ml) y EtOH (2 ml) se calentó en un microondas a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-4 % en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 4-(5-metil-2-

20 ((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)encilcarbamato de *tert*-butilo (160,54 mg, 0,303 mmol, rendimiento del 43,7 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,76 min, MH⁺ 531

25 Además, las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. La trituración con éter dietílico y DCM dio 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)encilcarbamato de *tert*-butilo (94 mg, 26 %) en forma de una espuma de color amarillo/pardo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,77 min, MH⁺ 531

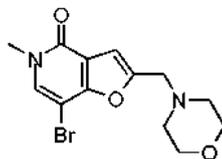
Intermedio 9: 7-bromo-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona

30 A una solución en agitación de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 200 mg, 0,781 mmol) en MeOH (18 ml) y ácido acético (2 ml), se le añadió piperidina (200 mg, 2,343 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió complejo 2-Picolina borano (251 mg, 2,343 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 48

35 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió bicarbonato sódico saturado (15 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-6 % en

DCM. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar 7-bromo-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (40 mg, 15,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,47 min, MH⁺ 325/327

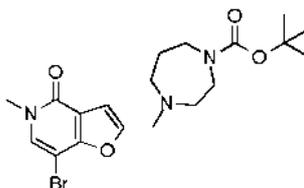
Intermedio 10: 7-bromo-5-metil-2-(morfolinometil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



5

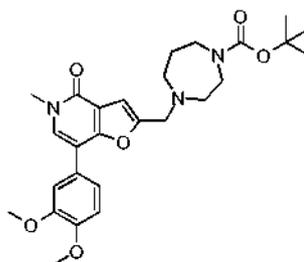
Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 150 mg, 0,59 mmol), morfolina (77 mg, 76 μ l, 0,88 mmol) y ácido acético (0,5 ml) en MeOH (9,5 ml) se agitó durante 15 minutos. Se añadió complejo 2-picolina borano (188 mg, 1,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. La trituración con éter dietílico dio 7-bromo-5-metil-2-(morfolinometil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (90 mg, 0,275 mmol, rendimiento del 47,0 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,4 min, MH⁺ 327/329

Intermedio 11: 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvieron 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 100 mg, 0,391 mmol) y 1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,114 ml, 0,586 mmol) en ácido acético (1 ml) y MeOH (9 ml). Se añadió complejo 2-picolina borano (45,9 mg, 0,430 mmol) y la mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar un sólido de color amarillo. El sólido impuro se disolvió en MeOH y se aplicó a una columna SCX (5 g) y eluyó con MeOH y después con NH₃/MeOH. Las fracciones de NH₃/MeOH se evaporaron para dar 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (52 mg, 0,118 mmol, rendimiento del 30,2 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,05 min, MH⁺ 440/442

Intermedio 12: 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo

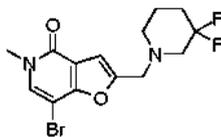


Se disolvieron 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 11, 52 mg, 0,118 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (32,2 mg, 0,177 mmol), carbonato potásico (82 mg, 0,590 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (4,14 mg, 5,90 μ mol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) y se calentaron en un microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por

35

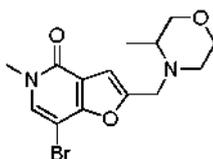
cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,05 min, MH⁺ 498

5 **Intermedio 13: 7-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



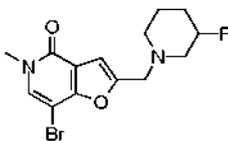
Se disolvieron 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 200 mg, 0,781 mmol) y 3,3-difluoropiperidina (185 mg, 1,172 mmol) en MeOH (20 ml) y ácido acético (2 ml). Se añadió complejo 2-Picolina borano (92 mg, 0,859 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (35 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 35 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 7-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (150 mg, 53 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,94 min, MH⁺ 361/363

Intermedio 14: 7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

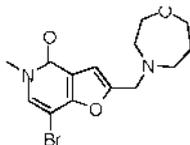


Se añadió 3-metilmorfolina (79 mg, 89 µl, 0,78 mmol) a una solución en agitación de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 100 mg, 0,39 mmol) en MeOH (5 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió complejo 2-Picolino borano (125 mg, 1,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con DCM (3x10 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-2 %/DCM. El producto se disolvió en MeOH y se cargó en una columna SCX. Este se eluyó con MeOH seguido de amoniaco 2 M en MeOH. El amoniaco en la fracción de MeOH se evaporó para dar 7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (56 mg, 0,164 mmol, rendimiento del 42,0 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,43 min, MH⁺ 341/343

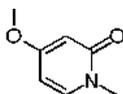
Intermedio 15: 7-bromo-2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



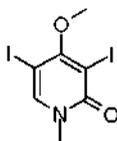
Se disolvieron 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 200 mg, 0,781 mmol) y 3-fluoropiperidina (169 mg, 1,172 mmol) en MeOH (20 ml) y ácido acético (2 ml). Se añadió complejo 2-Picolina borano (92 mg, 0,859 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (35 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 35 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 7-bromo-2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (165 mg, 62 %). CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,89 min, MH⁺ 343/345

Intermedio 16: 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-bromo-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

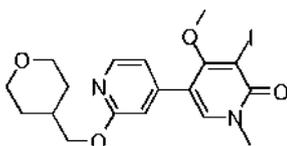
Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 150 mg, 0,59 mmol), clorhidrato de homomorfolina (121 mg, 0,88 mmol) y ácido acético (0,5 ml) en MeOH (9,5 ml) se agitó durante 15 minutos. Se añadió complejo 2-picolina borano (188 mg, 1,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. El residuo resultante se trituró con éter dietílico para dar 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-bromo-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (40 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,43 min, MH⁺ 341/343. El producto contiene -30 % de 7-bromo-2-(hidroximetil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Tr = 0,56 min).

Intermedio 17: 4-metoxi-1-metilpiridin-2(1H)-ona

Una solución de 4-metoxipiridin-2(1H)-ona (2 g, 15,98 mmol) en DMF (40 ml) se trató con carbonato potásico (4,42 g, 32,0 mmol) seguido de yodometano (1,499 ml, 23,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a sequedad. El sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g) usando un gradiente (amoníaco 2 M al 20 % en MeOH)/DCM al 0-33 %. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-metoxi-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,8 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,43 min, MH⁺ 140

Intermedio 18: 3,5-diyodo-4-metoxi-1-metilpiridin-2(1H)-ona

Una solución de 4-metoxi-1-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 17, 1,8 g, 12,94 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató con 1-yodopirrolidin-2,5-diona (2,91 g, 12,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Además, se añadió 1-yodopirrolidin-2,5-diona (4,37 g) a la mezcla de reacción, seguido de TFA (0,997 ml, 12,94 mmol) y la reacción se dejó agitar en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano al 0-80 %/EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 3,5-diyodo-4-metoxi-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,1 g, rendimiento del >99 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,79 min, MH⁺ 392

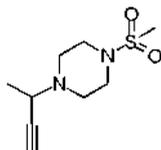
Intermedio 19: 5-yodo-4-metoxi-1-metil-2'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-[3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona

Una solución de TPPTS (20 mg, 0,035 mmol), 3,5-diyodo-4-metoxi-1-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 18, 180 mg, 0,460 mmol), 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (BoroPharm Inc) (191 mg, 0,599 mmol) y diacetoxipaladio (3 mg, 0,013 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y agua (1,333 ml) se trató con DIPEA (0,105 ml, 0,599 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Además, se añadió diacetoxipaladio (3 mg, 0,013 mmol), seguido además de 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (55 mg) y la reacción se agitó durante 4 h a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto resultante se repartió entre DCM (20

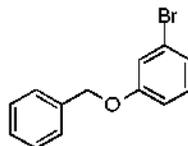
ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100%/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 5-yodo-4-metoxi-1-metil-2'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-[3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona (90 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,89 min, MH⁺ 457

Intermedio 20: 1-(but-3-in-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazina



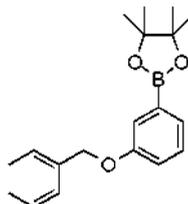
Una mezcla de 3-clorobut-1-ina (1 g, 11,29 mmol), 1-(metilsulfonil)piperazina (3,71 g, 22,59 mmol), cobre (0,014 g, 0,226 mmol) y cloruro de cobre (I) (0,022 g, 0,226 mmol), en éter dietílico (15 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se añadieron agua (40 ml) y éter dietílico (40 ml). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 80-100%/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto (como se detectó por inmersión por KMnO₄) se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 1-(but-3-in-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazina (1,6 g, 66 %) en forma de una goma de color amarillo transparente que se solidificó a un sólido ceroso después de un periodo de reposo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 3,58 (1H, m), 3,21 (1H, d), 3,15-3,09 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,64-2,60 (2H, m), 2,51-2,44 (2H, m), 1,25 (3H, d)

Intermedio 21: 1-(benciloxi)-3-bromobenceno

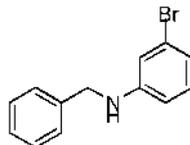


Una mezcla de 3-bromofenol (2,60 g, 15,59 mmol), bromuro de bencilo (2,82 g, 16,5 mmol) y carbonato potásico (2,07 g, 15 mmol) en acetona (25 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó del filtrado. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron. El producto impuro se volvió a purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-10%/hexano para dar 1-(benciloxi)-3-bromobenceno (2,25 g, 8,55 mmol, rendimiento del 57,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 7,46-7,32 (m, 5H), 7,27-7,22 (m, 2 H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,13 (s, 2H)

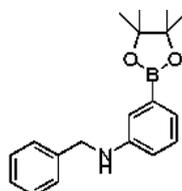
Intermedio 22: 2-(3-(benciloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



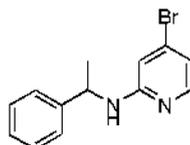
Una solución de 1-(benciloxi)-3-bromobenceno (para una preparación, véase el Intermedio 21, 263 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió a una mezcla de *bis*(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,0 mmol), acetato potásico (392 mg, 4,0 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldadio (II), (PdCl₂(dppf)) (37 mg, 5 % mol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se evaporó para dar 2-(3-(benciloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (310 mg, 1,000 mmol, rendimiento del 100 %). Rendimiento cuantitativo asumido. El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 1,42 min, MH⁺ 311

Intermedio 23: *N*-bencil-3-bromoanilina

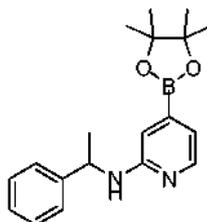
5 Se añadió 3-bromoanilina (3,10 g, 18,0 mmol) a una solución en agitación de benzaldehído (1,59 g, 15,0 mmol) en MeOH (18 ml) y ácido acético glacial (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió en porciones complejo 2-picolina borano (1,765 g, 16,5 mmol) durante 5 minutos (exotérmico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se evaporó. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-30 %/hexano para dar *N*-bencil-3-bromoanilina (3,52 g, 13,43 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 1,27 min, MH⁺ 262/264

Intermedio 24: *N*-bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

15 Una solución de *N*-bencil-3-bromoanilina (para una preparación, véase el Intermedio 23, 262 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió a una mezcla de *bis*(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,0 mmol), acetato potásico (392 mg, 4,0 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (37 mg, 5 mol%). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se evaporó para dar *N*-bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (309 mg, 0,999 mmol, rendimiento del 100 %). Rendimiento cuantitativo asumido. El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 1,31 min, MH⁺ 310

Intermedio 25: 4-bromo-*N*-(1-feniletil)piridin-2-amina

25 Se disolvieron 1-feniletanamina (7,38 ml, 57,3 mmol) y 4-bromo-2-cloropiridina (3,177 ml, 28,6 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (7,25 ml, 42,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La CLEM no mostró reacción. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla se transfirió a un vial de microondas con NMP (5 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 180 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (120 g) eluyendo con EtOAc al 10-50 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 4-bromo-*N*-(1-feniletil)piridin-2-amina (787 mg, 2,84 mmol, rendimiento del 9,92 %) CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,21 min, MH⁺ 277/279

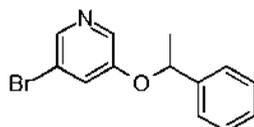
Intermedio 26: *N*-(1-feniletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

35 Se disolvieron 4-bromo-*N*-(1-feniletil)piridin-2-amina (para una preparación, véase el Intermedio 25, 250 mg, 0,902 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1145 mg, 4,51 mmol), acetato potásico (354 mg, 3,61 mmol) y PdCl₂(dppf) (66,0 mg, 0,090 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y calentó en un microondas a 110 °C durante 1 h. Además, se añadieron porciones de *bis*(pinacolato)diboro (1145 mg, 4,51 mmol) y PdCl₂(dppf) (66,0 mg, 0,090 mmol) la reacción se calentó en un microondas a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se

filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se evaporó para dar *N*-(1-feniletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (292 mg, 0,902 mmol, rendimiento del 100 %). Rendimiento cuantitativo asumido. El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

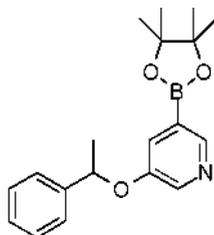
CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,59 min, MH⁺ 243 (masa iónica observada corresponde al ácido borónico)

5 **Intermedio 27: 3-bromo-5-(1-feniletoksi)piridina**



10 Se añadió carbonato potásico (1,59 g, 11,5 mmol) a una solución en agitación de 5-bromopiridin-3-ol (1,0 g, 5,75 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos, después se añadió bromuro de (1-bromoetil)encilo (1,12 g, 824 µl, 6,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM para dar 3-bromo-5-(1-feniletoksi)piridina (890 mg, 3,20 mmol, rendimiento del 55,7 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 1,18 min, MH⁺ 278/280

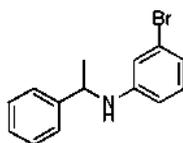
15 **Intermedio 28: 3-(1-feniletoksi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**



15 Una solución de 3-bromo-5-(1-feniletoksi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 27, 278 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió a una mezcla de *bis*(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,0 mmol), acetato potásico (392 mg, 4,0 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), (PdCl₂(dppf)) (37 mg, 5 % mol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se evaporó para dar 3-(1-feniletoksi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (325 mg, 0,999 mmol, rendimiento del 100 %). Rendimiento cuantitativo asumido. El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,62 min, MH⁺ 244 (masa iónica observada corresponde al ácido borónico)

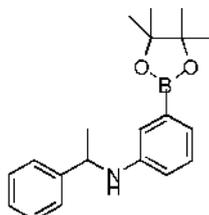
25 **Intermedio 29: 3-bromo-N-(1-feniletil)anilina**



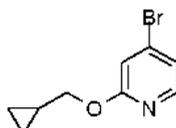
25 Se añadió 3-bromoanilina (3,10 g, 18,0 mmol) a una solución en agitación de acetofenona (1,80 g, 15,0 mmol) en MeOH (18 ml) y ácido acético glacial (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió en porciones complejo 2-picolina borano (1,765 g, 16,5 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se evaporó. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-30 %/hexano para dar 3-bromo-*N*-(1-feniletil)anilina (2,93 g, 10,61 mmol, rendimiento del 70,7 %, -30 % de impureza presente por RMN) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ-ppm 7,34-7,28 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,44 (c, 1H), 1,49 (d, 3H)

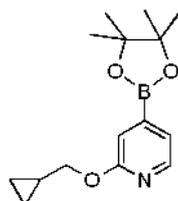
35

Intermedio 30: N-(1-feniletíl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

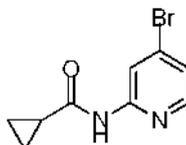
- Una solución de 3-bromo-N-(1-feniletíl)anilina (para una preparación, véase el Intermedio 29, 276 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió a una mezcla de *bis*(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,0 mmol), acetato potásico (392 mg, 4,0 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), (PdCl₂(dppf)) (37 mg, 5 % mol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se evaporó para dar N-(1-feniletíl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (323 mg, 0,999 mmol, rendimiento del 100 %). Rendimiento cuantitativo asumido. El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 1,34 min, MH⁺ 324 y Tr = 0,76 min, MH⁺ 242 (masa iónica adicional corresponde al ácido borónico)

Intermedio 31: 4-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)piridina

- A una suspensión en agitación de ciclopropilmetanol (0,493 ml, 6,24 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió en porciones hidruro sódico (249 mg, 6,24 mmol). Después de ~ 30 min, se añadió 4-bromo-2-cloropiridina (0,346 ml, 3,12 mmol). La reacción se agitó durante 3 días. La mezcla se diluyó con éter dietílico (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo (685 mg, 96 %, -59 % pureza por CLEM). El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 1,21 min, MH⁺ 228/230

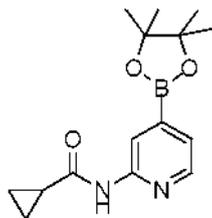
Intermedio 32: 2-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

- A una suspensión en agitación de 4-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 31, 679 mg, 2,98 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1512 mg, 5,95 mmol), acetato potásico (876 mg, 8,93 mmol) y PdCl₂(dppf) (218 mg, 0,298 mmol). Esta se cerró herméticamente en un vial de microondas y se calentó a 100 °C en un microondas durante 60 minutos. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y eluyó a través de un cartucho de Celite con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,18 g, 333 %) en forma de una goma de color pardo. El producto se cogió a través de la siguiente etapa sintética en forma de un material en bruto: se supone una conversión del 100 %, por lo tanto, la pureza máxima del material en bruto es del 30 %
- CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,61 min, MH⁺ 194 (masa iónica observada corresponde al ácido borónico)

Intermedio 33: N-(4-bromopiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida

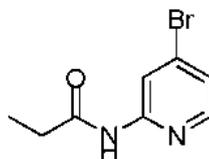
Se añadió piridina (0,467 ml, 5,78 mmol) a una solución de 4-bromopiridin-2-amina (500 mg, 2,89 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a ta durante 20 min. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,302 ml, 3,32 mmol) y la solución se agitó durante 4 horas. Se añadieron porciones adicionales de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,302 ml, 3,32 mmol) y piridina (0,234 ml, 2,89 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de una columna de aminopropilo (10 g), eluyendo con MeOH. El disolvente se evaporó para dar *N*-(4-bromopiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (610 mg, 2,53 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,84 min, MH⁺ 241/243

Intermedio 34: *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida



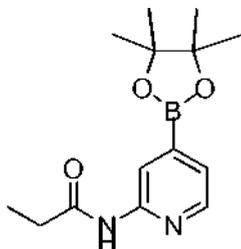
Una mezcla de *N*-(4-bromopiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (para una preparación, véase el Intermedio 33, 504 mg, 2,091 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1062 mg, 4,18 mmol), PdCl₂(dppf) (153 mg, 0,209 mmol) y acetato potásico (616 mg, 6,27 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una columna de Celite. El filtrado se evaporó para dar *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida en forma de un residuo de color pardo. Se asumió que el rendimiento era del 100 % (602 mg, 2,089 mmol). El material se usó en bruto en la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,37 min, MH⁺ 207 (masa iónica observada es consistente con hidrólisis a ácido borónico en condiciones CLEM).

Intermedio 35: *N*-(4-bromopiridin-2-il)propionamida

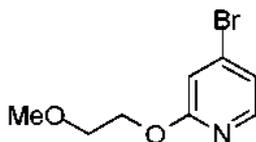


Se añadió piridina (0,374 ml, 4,62 mmol) a una solución de 4-bromopiridin-2-amina (400 mg, 2,312 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a ta durante 20 min. Se añadió cloruro de propionilo (0,232 ml, 2,66 mmol) y la solución se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de una columna de aminopropilo (10 g), eluyendo con MeOH. El disolvente se evaporó para dar *N*-(4-bromopiridin-2-il)propionamida (464 mg, 2,026 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,84 min, MH⁺ 229/231

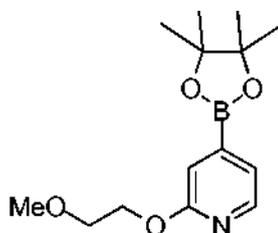
Intermedio 36: *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propionamida



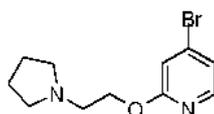
Una mezcla de *N*-(4-bromopiridin-2-il)propionamida (para una preparación, véase el Intermedio 35, 200 mg, 0,873 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (665 mg, 2,62 mmol), PdCl₂(dppf) (63,9 mg, 0,087 mmol) y acetato potásico (257 mg, 2,62 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una columna de Celite. El filtrado se evaporó para dar *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propionamida en forma de un residuo de color pardo. Se asumió que el rendimiento era del 100 % (241 mg, 0,873 mmol). El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,34 min, MH⁺ 195 (masa iónica observada es consistente con hidrólisis a ácido borónico en condiciones CLEM).

Intermedio 37: 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)piridina

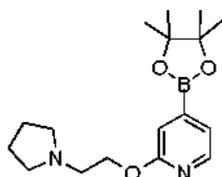
Se disolvió 2-metoxietanol (0,820 ml, 10,39 mmol) en THF (30 ml) y se añadió hidruro sódico (60 % p/p) (0,416 g, 10,39 mmol) en nitrógeno y se dejó agitar a ta durante 15 min. Se añadió 4-bromo-2-cloropiridina (0,577 ml, 5,20 mmol) y la reacción se dejó agitar a ta durante una noche. Además, se disolvió 2-metoxietanol (0,410 ml, 5,19 mmol) en 1,2-DME (10 ml) y se añadió hidruro sódico (60 % p/p) (0,208 mg, 5,19 mmol). Después de 15 min a ta en una atmósfera de nitrógeno, este se añadió a la mezcla de reacción y se dejó agitar a ta durante 3 días. Se añadió agua (40 ml) y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)piridina (314 mg, 1,353 mmol, rendimiento del 26,0 %) en forma de un líquido incoloro. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,93 min, MH⁺ 232/234

Intermedio 38: 2-(2-metoxietoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Una mezcla de 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 37, 306 mg, 1,319 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1004 mg, 3,96 mmol), PdCl₂(dppf) (96 mg, 0,132 mmol) y acetato potásico (388 mg, 3,96 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una columna de Celite. El filtrado se evaporó para dar 2-(2-metoxietoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en forma de un residuo de color pardo. Se asumió que el rendimiento era del 100 % (368 mg, 1,319 mmol). El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,44 min, MH⁺ 198 (masa iónica observada es consistente con hidrólisis a ácido borónico en condiciones CLEM).

Intermedio 39: 4-bromo-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridina

Se disolvió 2-(pirrolidin-1-il)etanol (1,240 ml, 10,39 mmol) en THF (30 ml) y se añadió en porciones hidruro sódico (60 % p/p) (0,416 g, 10,39 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Este se dejó en agitación durante 15 minutos a ta antes de añadirse 4-bromo-2-cloropiridina (0,577 ml, 5,20 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 días. Se añadió agua (40 ml) y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 %/NH₃ en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4-bromo-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridina (314 mg, 22 %). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,54 min, MH⁺ 271/273

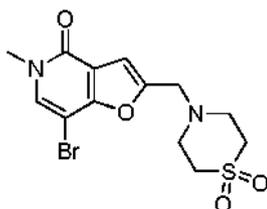
Intermedio 40: 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Una mezcla de 4-bromo-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 39, 400 mg, 1,475 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1124 mg, 4,43 mmol), PdCl₂(dppf) (108 mg, 0,148 mmol) y acetato potásico (434

mg, 4,43 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una columna de Celite. El filtrado se evaporó para dar 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en forma de un residuo de color pardo. Se asumió que el rendimiento era del 100 % (469 mg, 1,474 mmol). El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,33 min, MH⁺ 237 (masa iónica observada es consistente con hidrólisis a ácido borónico en condiciones CLEM).

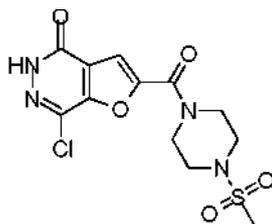
Intermedio 41: 7-bromo-2-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



10 A una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 200 mg, 0,781 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (317 mg, 2,343 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (196 mg, 3,12 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 7-bromo-2-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (215 mg, 0,516 mmol, rendimiento del 66,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: MH⁺ 375

15

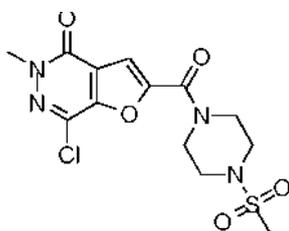
Intermedio 42: 7-cloro-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



20 A trietilamina (0,908 ml, 6,52 mmol) en NMP (2 ml) se le añadieron ácido 7-cloro-4-oxo-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-2-carboxílico (Peakdale) (250 mg, 1,165 mmol), 1-(metilsulfonyl)piperazina (265 mg, 1,614 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (215 mg, 1,404 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (134 mg, 0,352 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró para dar 7-cloro-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (208 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco.

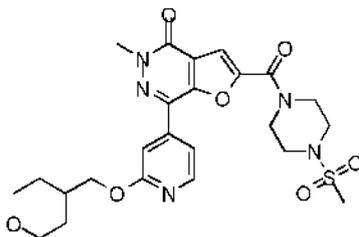
25 CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,59 min, MH⁺ 361

Intermedio 43: 7-cloro-5-metil-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



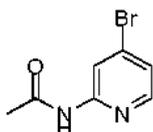
30 A 7-cloro-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-c]piridazin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 42, 100 mg, 0,277 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron hidruro sódico (11,09 mg, 0,277 mmol) y yoduro de metilo (11 µl, 0,176 mmol). La mezcla se agitó durante una noche en nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadieron hidruro sódico (11,09 mg, 0,277 mmol) y yoduro de metilo (11 µl, 0,176 mmol) adicionales y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en DCM/agua y se repartió (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, el disolvente se retiró y se secó a alto vacío durante una noche para dar 7-cloro-5-metil-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (106 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,7 min, MH⁺ 375

35

Intermedio 44: 5-metil-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-c]piridazin-4(5H)-ona

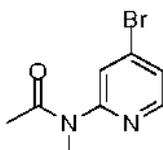
5 A 7-cloro-5-metil-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-c]piridazin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 43, 106 mg, 0,283 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml) se le añadieron carbonato sódico (120 mg, 1,131 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (32,7 mg, 0,028 mmol) y 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (108 mg, 0,339 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró. El residuo se secó a alto vacío durante 3 horas y se trituró con MeOH-*d*₄ para dar 5-metil-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (50 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,87 min, MH⁺ 532

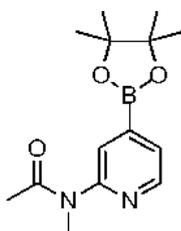
Intermedio 45: N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida

15 Se añadió piridina (0,374 ml, 4,62 mmol) a una solución de 4-bromopiridin-2-amina (Princeton BioMolecular Research) (400 mg, 2,312 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a ta durante 20 min. Se añadió cloruro de acetilo (0,190 ml, 2,66 mmol) y la solución se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de una columna de 10 g de aminopropilo, que eluyó con MeOH. El disolvente se evaporó, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (404 mg, 1,879 mmol, rendimiento del 81 %).

20 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,65 min, MH⁺ 215/217

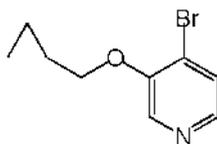
Intermedio 46: N-(4-bromopiridin-2-il)-N-metilacetamida

25 Se disolvió N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 45, 406 mg, 1,888 mmol) en DMF y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (60 % p/p) (91 mg, 2,266 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió yodometano (142 µl, 2,266 mmol) a ta y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con éter dietílico (x 4). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/ciclohexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (252 mg, 1,100 mmol, rendimiento del 58,3 %). CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,69 min, MH⁺ 229/231

Intermedio 47: N-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida

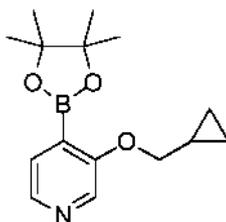
Una mezcla de *N*-(4-bromopiridin-2-il)-*N*-metilacetamida (para una preparación, véase el Intermedio 46, 248 mg, 1,083 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (779 mg, 3,07 mmol), PdCl₂(dppf) (79 mg, 0,108 mmol) y acetato potásico (319 mg, 3,25 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una columna de Celite. El filtrado se evaporó para dar *N*-metil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida en forma de un residuo de color pardo. Se asumió que la conversión era del 100 % (299 mg, 1,083 mmol, rendimiento del 100 %). El material se usó en bruto en la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,37 min, MH⁺ = 195 (masa iónica observada es consistente con hidrólisis a ácido borónico en condiciones CLEM).

Intermedio 48: 4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)piridina



Se añadió hidruro sódico (60 % p/p) (110 mg, 2,76 mmol) a 4-bromopiridin-3-ol (400 mg, 2,299 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C y se dejó agitar durante 30 minutos. Se añadió (bromometil)ciclopropano (0,268 ml, 2,76 mmol) y la reacción se calentó a *rt* y se agitó durante una noche. Se añadió agua (40 ml) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 0-5 %/NH₃ en DCM] y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)piridina (234 mg, 1,026 mmol, rendimiento del 44,6 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,87 min, MH⁺ = 228/230.

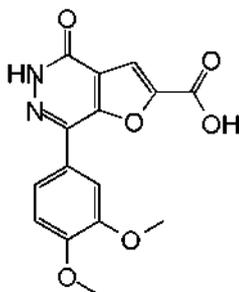
Intermedio 49: 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Una mezcla de 4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 48, 228 mg, 1,000 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (508 mg, 1,999 mmol), PdCl₂(dppf) (73,1 mg, 0,100 mmol) y acetato potásico (294 mg, 3,00 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una columna de Celite. El filtrado se evaporó para dar 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en forma de un residuo de color pardo. Se asumió que la conversión era del 100 % (275 mg, 0,999 mmol, rendimiento del 100 %). El material se usó en bruto en la siguiente reacción sin purificación adicional.

CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,35 min, MH⁺ 194 (masa iónica observada es consistente con hidrólisis a ácido borónico en condiciones CLEM).

Intermedio 50: ácido 7-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-2-carboxílico



A ácido 7-cloro-4-oxo-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-2-carboxílico (Peakdale) (220 mg, 1,025 mmol) y ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (187 mg, 1,025 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,5 ml) se les añadieron carbonato sódico (435 mg, 4,10 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (110 mg, 0,095 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 80 °C durante 2 horas y a 100 °C durante un adicional de 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en DMSO, se filtró y se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró para dar ácido 7-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-2-carboxílico (25 mg, 7 %) en forma de

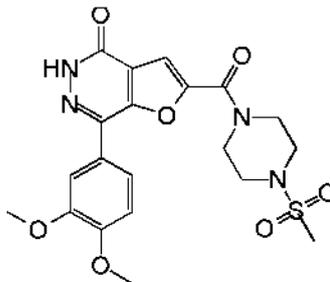
un sólido de color amarillo.

CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,57 min, MH⁺ 317

La torta de filtro se lavó con DCM y posteriormente se lavó con HCl 1 M y se secó en filtración por succión para dar ácido 7-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-2-carboxílico (79 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,57 min, MH⁺ 317

5

Intermedio 51: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

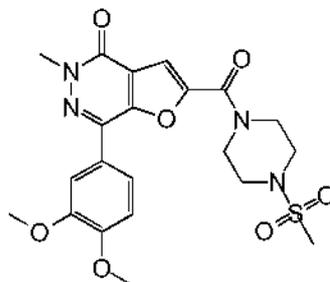


A ácido 7-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-2-carboxílico (para una preparación, véase el Intermedio 50, 25 mg, 0,079 mmol) en NMP (2 ml) se le añadieron hidrato de 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24,21 mg, 0,158 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (60,1 mg, 0,158 mmol) y trietilamina (0,033 ml, 0,237 mmol), seguido de 1-(metilsulfonyl)piperazina (19,47 mg, 0,119 mmol). La mezcla se agitó durante una noche en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-d]piridazin-4(5*H*)-ona (45 mg, >100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,7 min, MH⁺ 463

10

15

Intermedio 52: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



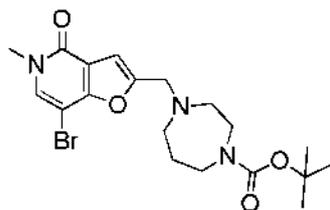
A 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-d]piridazin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 51, 0,062 ml, 0,097 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (7,78 mg, 0,195 mmol) y yoduro de metilo (0,030 ml, 0,487 mmol). La mezcla se agitó durante una noche en nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió agua y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en DCM/agua y se repartió (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y el disolvente se retiró para dar un sólido de color amarillo. Este se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporó y se secaron a alto vacío durante 3 horas para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-d]piridazin-4(5*H*)-ona (18 mg, 39 %).

20

25

CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,8 min, MH⁺ 477

Intermedio 53: 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo

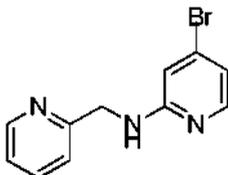


30

7-Bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 500 mg, 1,953 mmol), 1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (782 mg, 3,91 mmol) y AcOH (0,011 ml, 0,195 mmol) en

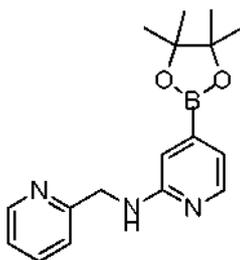
MeOH (30 ml) se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió cianoborohidruro sódico (245 mg, 3,91 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 8:1) para obtener 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,136 mmol, rendimiento del 58,2 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM: MH⁺ 440/442

Intermedio 54: 4-bromo-*N*-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina



A una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (3,58 g, 20,34 mmol) en NMP (17 ml) se le añadió piridin-2-ilmetanamina (2 g, 18,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h, después se enfrió a ta y se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (6 g, 3,25 mmol, rendimiento del 17,56 %) en forma de un aceite de color amarillo (que contenía NMP) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. CLEM: MH⁺ 264.

Intermedio 55: *N*-(Piridin-2-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

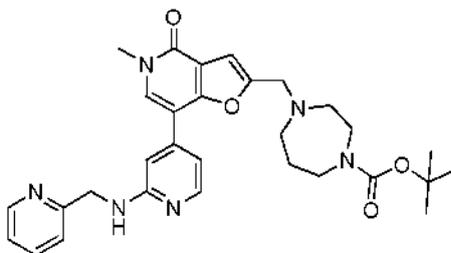


A una suspensión de 4-bromo-*N*-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina en bruto (para una preparación, véase el Intermedio 54, 5,8 g, 3,07 mmol), 4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,90 g, 15,37 mmol) y acetato potásico (0,905 g, 9,22 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta, se le añadió complejo dicloruro de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-DCM (0,251 g, 0,307 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía combiultrarrápida sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc/petróleo (0~100 % durante 40 min, 100 % durante 40 min) para dar un producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El sólido se purificó adicionalmente por recristalización con éter/hexano (1:30, 1 ml/30 ml) para dar el compuesto del título (700 mg, 2,249 mmol, rendimiento del 73,2 %) en forma de un sólido de color pardo.

CLEM: M/Z 230 indica hidrólisis de éster de boronato en condiciones CLEM.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ-ppm 8,56 (1H, d), 8,14 (1H, d), 7,61 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,17 (1H, t), 6,89 (2H, m), 6,67 (1H, s a), 4,69 (2H, d), 1,31 (12H, s).

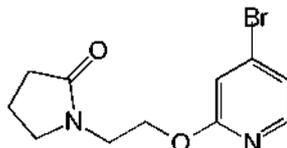
Intermedio 56: 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)piridin-4-il)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 53, 400 mg, 0,908 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) se le añadieron *N*-(piridin-2-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (para una preparación, véase el Intermedio 55, 424 mg, 1,363 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (52,5 mg, 0,045 mmol). La reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de Cs₂CO₃ (592 mg, 1,817 mmol) y agua (6 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con

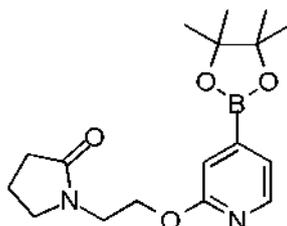
EtOAc (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 8:1) para dar *tert*-butil 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)piridin-4-il)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,404 mmol, rendimiento del 44,5 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM: MH⁺ 545

Intermedio 57: 1-(2-((4-bromopiridin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona



Una suspensión en agitación de 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona (0,324 ml, 2,87 mmol), trifetilfosfina (904 mg, 3,45 mmol) y 4-bromopiridin-2-ol (500 mg, 2,87 mmol) en THF (10 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo durante 15 min antes de la adición en porciones de DIAD (0,670 ml, 3,45 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se evaporaron a sequedad y el sólido de color amarillo restante se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con un gradiente de MeOH al 5 % en EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron y se redujeron al vacío para dar 1-(2-((4-bromopiridin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona en forma de un aceite transparente (490 mg, 59,8 %). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,82 min, MH⁺ 285/287

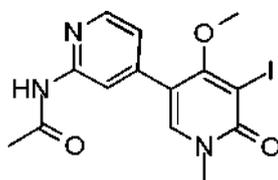
Intermedio 58: 1-(2-((4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona



A una suspensión en agitación de 1-(2-((4-bromopiridin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona (para una preparación, véase el Intermedio 57, 490 mg, 1,718 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (873 mg, 3,44 mmol) y acetato potásico (506 mg, 5,16 mmol) se le añadió PdCl₂(dppf) (126 mg, 0,172 mmol). La mezcla se puso en un vial de microondas y se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó en acetato de etilo y se filtró a través de un cartucho de Celite (10 g). El disolvente se evaporó para dar un aceite de color pardo (1,35 g, 4,06 mmol, 236 %). Este material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: se supone una conversión del 100 %, por lo tanto, la pureza máxima del material en bruto es del 42 %.

CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,46 min, MH⁺ = 251 consistente con hidrólisis a ácido borónico en condiciones CLEM RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ-ppm 8,15 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,12 (1H, s), 4,42 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,53 (2H, t), 2,38 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,34 (12H, s).

Intermedio 59: N-(5-yodo-4-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-f3,4'-bipiridin-2'-il)acetamida

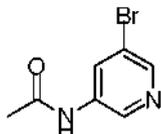


Una solución de TPPTS (0,022 g, 0,039 mmol), 3,5-diyodo-4-metoxi-1-metilpiridin-2-il-ona (para una preparación, véase el Intermedio 18, 0,2 g, 0,512 mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Milestone Pharma Tech) (0,174 g, 0,665 mmol), y diacetoxipaladio (6,89 mg, 0,031 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y agua (0,667 ml) se trató con DIPEA (0,116 ml, 0,665 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h.

La mezcla se concentró a presión reducida, se suspendió en DCM (insoluble) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con amoníaco 2 N de 0 al 20 % en un gradiente MeOH/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar material de una pureza menor del <70 %. El material en bruto se disolvió en MeOH y se cargó en una columna de MeOH-SCX preacondicionada (10 g) que eluyó con MeOH seguido de amoníaco 2 N en MeOH. Material activo de UV eluido en la primera fracción del lavado de amoníaco, este se concentró a presión reducida para dar N-(5-yodo-4-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-

[3,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida (80 mg, 39 %) en forma de una goma incolora transparente.
CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,67 min, MH⁺ 400

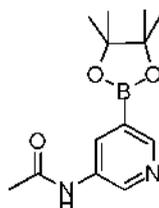
Intermedio 60: N-(5-bromopiridin-3-il)acetamida



5 A una suspensión en agitación de 5-bromopiridin-3-amina (500 mg, 2,89 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió piridina (0,467 ml, 5,78 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min y se añadió cloruro de acetilo (0,236 ml, 3,32 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h.

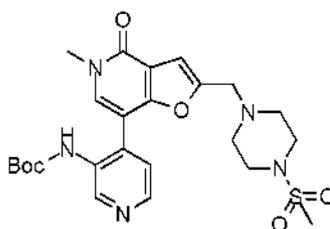
La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y DCM (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar N-(5-bromopiridin-3-il)acetamida en forma de un sólido de color naranja (563 mg, 91 %). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,59 min, MH⁺ 215/217

Intermedio 61: N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetamida



15 A una suspensión de N-(5-bromopiridin-3-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 60, 563 mg, 2,62 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1330 mg, 5,24 mmol) y acetato potásico (771 mg, 7,85 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) en un vial de microondas, se le añadió PdCl₂(dppf) (192 mg, 0,262 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de un cartucho de Celite (10 g). El disolvente se evaporó a presión reducida para dar N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetamida en forma de un aceite de color pardo (1,77 g, 258 %). Este material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: se supone una conversión del 100 %, por lo tanto, la pureza máxima del material en bruto es del 39 %. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,47 min, MH⁺ 263

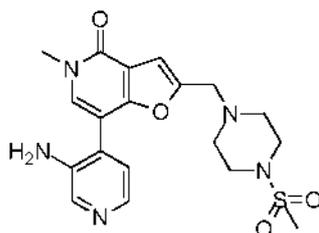
Intermedio 62: (4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo



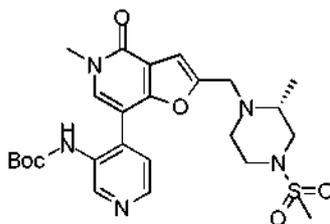
25 Se mezclaron ácido (3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (Peptech) (100 mg, 0,420 mmol), 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 170 mg, 0,420 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (24,27 mg, 0,021 mmol) y carbonato sódico acuoso (1,680 ml, 3,36 mmol) en 1,2-DME (3 ml) y se calentaron en el microondas durante 2 horas a 120 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar (4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (8 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 3,68 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,55 min, MH⁺ 518

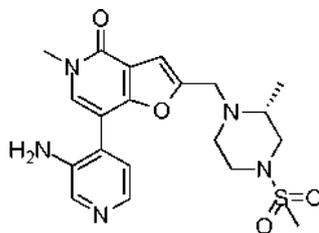
Además, las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar (4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (74 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 34,0 %) en forma de un sólido de color blanco.
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,55 min, MH⁺ 518

Intermedio 63: 7-(3-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

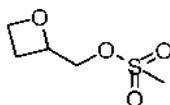
5 Se suspendió (4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 62, 74 mg, 0,143 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se evaporó y el sólido resultante de color amarillo se disolvió en MeOH y eluyó a través de un cartucho de aminopropilo (50 g) con MeOH. Las fracciones se concentraron al vacío para dar 7-(3-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (72 mg, 0,138 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color
10 amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,33 min, MH⁺ 418

Intermedio 64: (4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

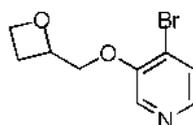
15 Se mezclaron ácido (3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (Peptech) (100 mg, 0,420 mmol), (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 176 mg, 0,420 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (24,27 mg, 0,021 mmol) y carbonato sódico acuoso (1,680 ml, 3,36 mmol) en 1,2-DME (3 ml) y se calentó en el microondas durante 2 horas a 120 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM. Las
20 fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar (4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (87 mg, 0,164 mmol, rendimiento del 39,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,56 min, MH⁺ 532

Intermedio 65: (*R*)-7-(3-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

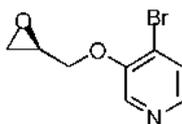
30 Se suspendió (4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 64, 87 mg, 0,164 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se evaporó y el sólido resultante de color amarillo se disolvió en MeOH y eluyó a través de un cartucho de aminopropilo (50 g) con MeOH. El disolvente se concentró al vacío para dar (*R*)-7-(3-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (81 mg, 0,160 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,34 min, MH⁺ 432.

Intermedio 66: metanosulfonato de oxetan-2-ilmetilo

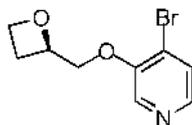
5 A una solución de oxetan-2-ilmetanol (0,370 ml, 4,54 mmol, ex.TCl) en DCM (15 ml) a 0 °C, se le añadieron trietilamina (1,898 ml, 13,62 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,387 ml, 4,99 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se repartió con DCM (20 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo (572 mg, 76 %) que se usó en bruto en la siguiente etapa.

Intermedio 67: 4-Bromo-3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridina

10 A una suspensión en agitación de 4-bromopiridin-3-ol (300 mg, 1,724 mmol) en DMF (11 ml) se le añadió hidruro sódico (83 mg, 60 % p/p, 2,069 mmol). Esta se enfrió a 0 °C y se dejó agitar durante 30 min después de añadirse metanosulfonato de oxetan-2-ilmetilo en bruto (para una preparación, véase el Intermedio 66, 344 mg, 2,069 mmol) y de nuevo, la mezcla se dejó agitar durante 4 h. Todo el material de partida permaneció así hasta que se añadió hidruro sódico adicional (60 %) (83 mg, 2,069 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C durante 30 min antes de la adición, además, de metanosulfonato de oxetan-2-ilmetilo en bruto (228 mg). La reacción se dejó en agitación durante una noche, después se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se repartió con agua (20 ml). Se separaron dos fases y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar un líquido de color amarillo. Este se diluyó con una solución al 10 % de LiCl y se repartió con EtOAc (20 ml). Se separaron dos fases y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar 4-bromo-3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridina en forma de un aceite de color amarillo (708 mg, 168 %). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,60 min, MH⁺ 244/246. Pureza estimada al 59,5 % y el material se usó en bruto en la siguiente etapa.

Intermedio 68: (R)-4-bromo-3-(oxiran-2-ilmetoxi)piridina

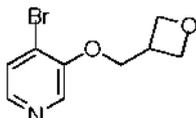
25 Se recogió 4-bromopiridin-3-ol (36,9 g, 212 mmol) en DMF (667 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio (189 g, 579 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió 3-nitrobencenosulfonato de (R)-oxiran-2-ilmetilo (50 g, 193 mmol) sobre -10 min y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente agua (1000 ml) (exotérmica). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa acuosa se diluyó con salmuera (1000 ml) y después se volvió a extraer con EtOAc (2 x 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 2000 ml) y LiCl al 5 % (2000 ml) y después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar (R)-4-bromo-3-(oxiran-2-ilmetoxi)piridina (39,4 g) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ-ppm 8,27 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,52 (1H, d), 4,44 (1H, dd), 4,15 (1H, dd), 3,43 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,87 (1H, dd). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,60 min, MH⁺ 230/232. El aceite se recogió inmediatamente en tBuOH (100 ml) para su uso en la siguiente reacción.

Intermedio 69: (R)-4-Bromo-3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridina

40 Se recogió *tert*-butóxido potásico (26,2 g, 234 mmol) en tBuOH (450 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (34,3 g, 156 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 min, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió (R)-4-bromo-3-(oxiran-2-ilmetoxi)piridina (para una

preparación, véase el intermedio 68, 39,4 g, 171 mmol) como una solución en tBuOH (100 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Inicialmente, se formó una suspensión de color blanco que se volvió de color naranja después de la adición del oxirano. Después de 6 h la reacción se dejó enfriar y se mantuvo en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró a -1/3 del volumen y se repartió entre agua (500 ml) y EtOAc (500 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1000 ml) y salmuera (1000 ml) y después se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (*R*)-4-bromo-3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridina (18,8 g) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ-ppm 8,30 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,52 (1H, d), 5,17 (1H, m), 4,74 (2H, m), 4,34 (1H, dd), 4,25 (1H, dd), 2,85 (2H, m). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,62 min, MH⁺ 244/246.

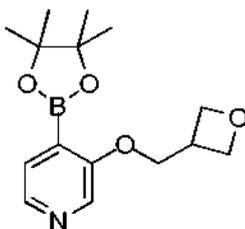
10 **Intermedio 70: 4-bromo-3-(oxetan-3-ilmetoxi)piridina**



El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3-piridinol y 3-(bromometil)oxetano de una manera similar a la que se describe para el Intermedio 48.

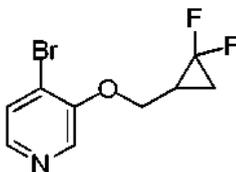
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,57 min, MH⁺ = 244/246.

15 **Intermedio 71: 3-(oxetan-3-ilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**



A una suspensión de 4-bromo-3-(oxetan-3-ilmetoxi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 70, 300 mg, 1,229 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (624 mg, 2,458 mmol), acetato potásico (362 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) en un vial de microondas, se le añadió PdCl₂(dppf) (90 mg). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en un microondas iniciador de Biotage a 100 °C durante 1 h con absorción normal. Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (624 mg), acetato potásico (362 mg) y PdCl₂(dppf) (90 mg) adicionales y la reacción se calentó en el microondas durante un adicional de 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un cartucho de celite (5 g). El disolvente se redujo al vacío para dar un aceite de color pardo (1,72 g, 481 %). Este material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: se supone una conversión del 100 %, por lo tanto, la pureza máxima del material en bruto fue del 21 %.

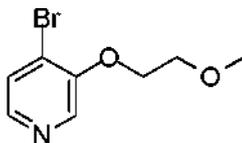
20 **Intermedio 72: 4-bromo-3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridina**



El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3-piridinol y 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano de una manera similar a la que se describe para el Intermedio 48.

CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,87 min, MH⁺ = 264/266.

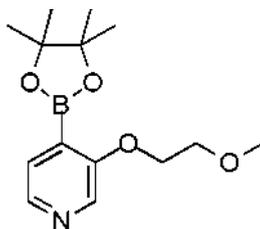
30 **Intermedio 73: 4-bromo-3-(2-metoxietoxi)piridina**



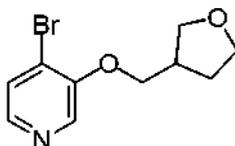
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3-piridinol y 1-bromo-2-metoxietano de una manera similar a la que se describe para el Intermedio 48.

CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,61 min, MH⁺ = 232/234.

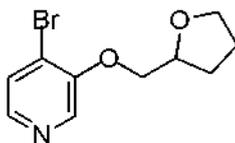
35

Intermedio 74: 3-(2-metoxietoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

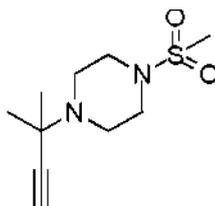
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 73 de una manera similar a la que se describe para el Intermedio 71 y se usó en bruto en la siguiente etapa.

5 **Intermedio 75: 4-bromo-3-((tetrahydrofurano-3-il)metoxi)piridina**

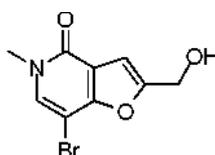
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3-piridinol and 3-(bromometil)tetrahydrofurano de una manera similar a la que se describe de una manera similar a la que se describe para el Intermedio 48.
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,69 min, MH⁺ = 258/260.

10 **Intermedio 76: 4-bromo-2-((tetrahydrofurano-3-il)metoxi)piridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3-piridinol and 2-(bromometil)tetrahydrofurano de una manera similar a la que se describe de una manera similar a la que se describe para el Intermedio 48.
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,71 min, MH⁺ = 258/260.

15 **Intermedio 77: 1-(2-metilbut-3-in-2-ii)-4-(metilsulfonil)piperazina**

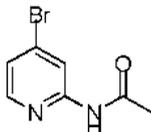
Una mezcla de 3-cloro-3-metilbut-1-ina (1 g, 9,75 mmol), cobre (12 mg, 0,195 mmol) y cloruro de cobre (I) (19 mg, 0,195 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperazina (4,32 g, 26,3 mmol) en éter dietílico (15 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se añadieron agua (150 ml) y éter dietílico (150 ml) y la capa orgánica se aisló. La capa acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba, después se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 80 al 100 %/cHex. Las fracciones apropiadas se combinaron, después se concentraron a presión reducida para dar 1-(2-metilbut-3-in-2-ii)-4-(metilsulfonil)piperazina en forma de un sólido de color blanco (1,76 g, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 3,22 (1H, s), 3,11 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,61 (4H, m), 1,31 (6H, s).

Intermedio 78: 7-bromo-2-(hidroximetil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona.

Se añadió borohidruro sódico (2,216 g, 58,6 mmol) a una suspensión de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-

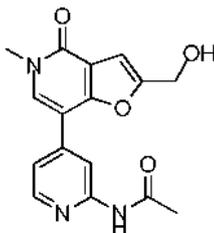
5 c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación, véase el Intermedio 2, 5 g, 19,53 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h, después se detuvo por adición cuidadosa gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 30 ml) para dar 7-bromo-2-(hidroximetil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (3,3 g, 12,79 mmol, rendimiento del 65,5 %) en forma de un polvo beis. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 8,00 (1H, s), 6,86 (1H, s), 5,51 (1H, s), 4,53 (2H, s), 3,50 (3H, s). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,58 min, MH⁺ 258/260.

Intermedio 79: N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida.



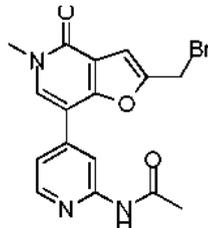
10 Se recogió 4-bromopiridin-2-amina (10 g, 57,8 mmol) se recogió en DCM (75 ml) y piridina (75 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió anhídrido acético (8,18 ml, 87 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se dejó en reposo durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se secó en el horno de vacío para dar N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida (12,4 g, 54,8 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ-ppm 8,48 (1H, s), 8,14 (1H, s a), 8,09 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 2,23 (3H, s). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,65 min, MH⁺ 215/217.

15 **Intermedio 80: N-(4-(2-(Hidroximetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida.**



20 Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11,13 ml, 77 mmol) a una mezcla de 7-bromo-2-(hidroximetil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 78, 3,3 g, 12,79 mmol) y trietilamina (10,71 ml, 77 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,478 g, 1,279 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, después se añadió isopropanol (20,00 ml), inicialmente de manera muy cautelosa, seguido de agua (10 ml), carbonato potásico (5,30 g, 38,4 mmol), PEPPSI-SIPr (0,871 g, 1,279 mmol) y N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 79, 3,02 g, 14,07 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno, después se mantuvo en reposo durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con éter (100 ml) y se agitó durante 10 min, después se filtró y el sólido se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío durante 10 min para dar el producto en bruto. El sólido resultante se calentó en metanol (50 ml) a reflujo, después se enfrió en un baño de hielo y el producto sólido se recogió por filtración para dar N-(4-(2-(hidroximetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (2,76 g, 8,81 mmol, rendimiento del 68,9 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 10,53 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,13 (1H, s), 7,48 (1H, m), 6,85 (1H, s), 5,46 (1H, m), 4,55 (2H, d), 3,61 (3H, s), 2,13 (3H, s). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,55 min, MH⁺ 314.

Intermedio 81: N-(4-(2-(Bromometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida.

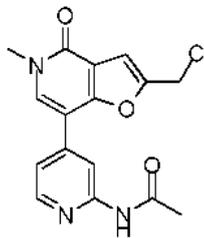


35 Se suspendió N-(4-(2-(Hidroximetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 80, 1,4 g, 4,47 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y se calentó a 60 °C, después se añadió en pequeñas porciones PBr₃ (2,107 ml, 22,34 mmol) y la suspensión calentó durante una noche a 60 °C. La suspensión se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró, y el sólido de color amarillo se lavó con DCM y se secó en el horno de vacío para dar N-(4-(2-(bromometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (1,9 g, 5,05 mmol, rendimiento del 113 %) que se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 11,48 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,31 (1H, s), 7,72 (1H, m), 7,17 (1H, s), 4,94

40

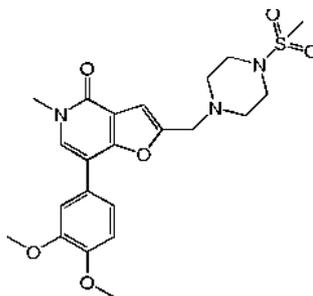
(2H, s), 3,64 (3H, s), 2,24 (3H, s).

Intermedio 82: N-(4-(2-(Clorometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida.



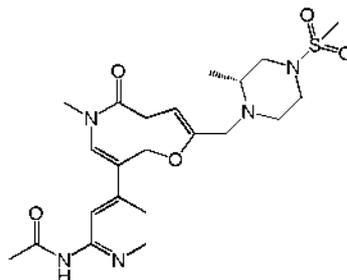
5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,75 ml, 35,2 mmol) a una suspensión de N-(4-(2-(hidroximetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 80, 2,76 g, 8,81 mmol) en DCM (20 ml) y Et₃N (5,53 ml, 39,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM (20 ml), se secó para dar N-(4-(2-(hidroximetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (1,4 g, 4,47 mmol, rendimiento del 50,7 %) del material de partida recuperado. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se volvió a disolver en una mezcla de DCM (200 ml) y metanol (30 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó y se evaporó para dar una goma de color pardo. Esta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM y las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar N-(4-(2-(clorometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (0,20 g, 0,603 mmol, rendimiento del 6,84 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 10,54 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,46 (1H, dd), 7,13 (1H, s), 4,97 (2H, s), 3,62 (3H, s), 2,13, (3H, s). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1: 7-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-5-metil-2-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



20 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 52 mg, 0,129 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (46,8 mg, 0,257 mmol), carbonato potásico (53,3 mg, 0,386 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9,03 mg, 0,013 mmol) en agua (0,5 ml) y 1,2-DME (1,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y la solución se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó a través de MDAP para dar 7-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-5-metil-2-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (31 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,59 min, MH⁺ 462

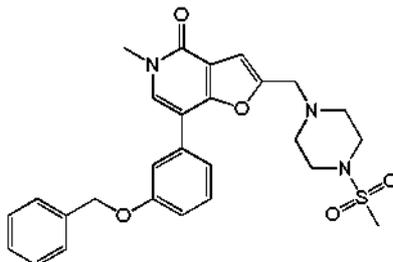
Ejemplo 2: (R)-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida



30 Una mezcla de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 345 mg, 0,825 mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Milestone Pharma tech Estados Unidos) (432 mg, 1,650 mmol), carbonato potásico (456 mg, 3,30

5 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (57,9 mg, 0,082 mmol) en agua (1,5 ml) y 1,2-DME (4,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y la solución se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó a través MDAP para dar (*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (96 mg, 25 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro.
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,46 min, MH⁺ 474

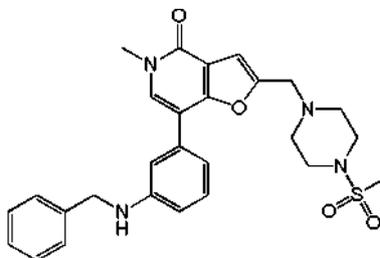
Ejemplo 3: 7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona



10 Una mezcla de carbonato potásico (273 mg, 1,979 mmol), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (13,33 mg, 0,019 mmol), 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 160 mg, 0,396 mmol), 2-(3-(benciloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (para una preparación, véase el Intermedio 22, 310 mg, 0,999 mmol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) se calentó en el microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó en 10 ml de acetato de etilo y se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, se cargó en una columna SCX de 20 g y eluyó con MeOH seguido de amoníaco metanólico 2M. Las fracciones básicas se concentraron al vacío para dar 7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (15 mg, 7 %) en forma de una goma de color negro.

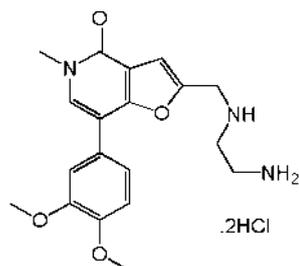
20 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,10 min, MH⁺ 508,

Ejemplo 4: 7-(3-(bencilamino)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona



25 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 85,2 mg, 0,211 mmol), *N*-bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (para una preparación, véase el Intermedio 24, 102,1 mg, 0,330 mmol), carbonato potásico (146,7 mg, 1,061 mmol), transdicloro(trifenilfosfina)paladio (II) (7,7 mg, 10,97 μmol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) se calentó con agitación en un vial cerrado herméticamente en un reactor de microondas durante 20 min a 80 °C, y después a 100 °C durante un adicional de 20 min. Los disolventes se evaporaron en una corriente de nitrógeno. El sólido se lavó con una solución de bicarbonato sódico (5 ml) y se extrajo con DCM (4 x 5 ml). El DCM se evaporó. El residuo sólido de color pardo se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron en una corriente de nitrógeno para dar 7-(3-(bencilamino)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (18,3 mg, 17 %) en forma de una goma de color pardo pálido.
CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,04 min, MH⁺ = 507

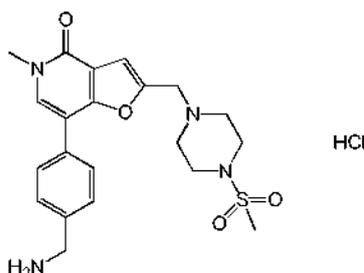
35 **Ejemplo 5: diclorhidrato de 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**



Se disolvió (2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 7, 25 mg, 0,055 mmol) en EtOH (2 ml) y se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (2 ml, 8,00 mmol). La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora produciendo un precipitado de color blanco. El producto se concentró al vacío para dar diclorhidrato de 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (19 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,48 min, MH⁺ = 358

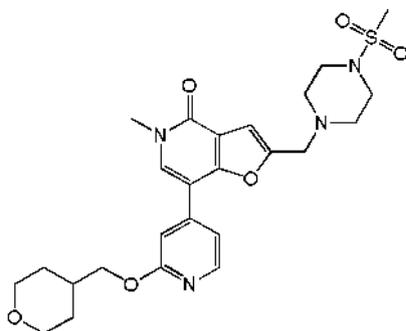
Ejemplo 6: clorhidrato de 7-(4-(aminometil)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona



Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y HCl (4 M en 1,4-dioxano) (1,435 ml, 5,74 mmol) a 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 8, 152,31 mg, 0,287 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La trituration con éter dietílico se realizó para dar un polvo de color blanco/amarillo. Este se secó además en el horno a 40 °C durante 1 h para dar clorhidrato de 7-(4-(aminometil)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (89 mg, 66,4 %) en forma de un polvo de color blanco/amarillo.

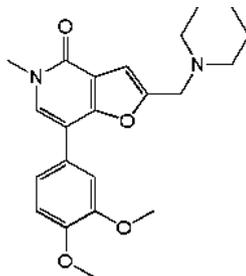
CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,65 min, MH⁺=431

Ejemplo 7: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona

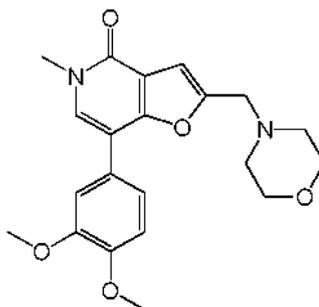


Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 165 mg, 0,408 mmol), 2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (BoroPharm Inc) (261 mg, 0,816 mmol), carbonato potásico (169 mg, 1,224 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (28,6 mg, 0,041 mmol) en agua (1,5 ml) y se calentó 1,2-DME (4,5 ml) en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y la solución se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó a través de MDAP para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (59 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,64 min, MH⁺ 517

Ejemplo 8: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 9, 35 mg, 0,108 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (29 mg, 0,159 mmol), carbonato potásico (75 mg, 0,543 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg, 0,011 mmol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) se calentaron en un microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar una goma de color blanquecino (40,5 mg). Esta se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho de aminopropilo (10 g). El producto se eluyó con MeOH y se concentró al vacío para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (24,2 mg, 58 %) en forma de una goma de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,6 min, MH⁺ = 383

Ejemplo 9: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(morfolinometil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

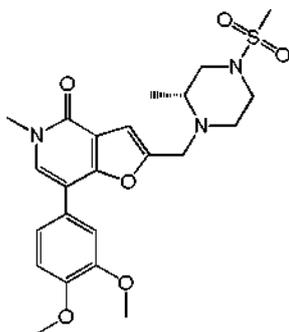
Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-(morfolinometil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 10, 54 mg, 0,165 mmol), carbonato potásico (113 mg, 0,818 mmol), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (6 mg, 8,55 μmol) y ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (46 mg, 0,253 mmol) en tolueno (2 ml) y EtOH (2 ml) se calentó en un microondas a 80 °C durante 20 minutos. CLEM (2 min, Fórmico): indicó que el producto se había formado pero que quedaba una gran cantidad de material de partida.

Se añadió cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg, 0,011 mmol) a la mezcla y la reacción se calentó en un microondas a 80 °C durante 20 minutos. CLEM (2 min, Fórmico): indicó que aún había material de partida sin reaccionar.

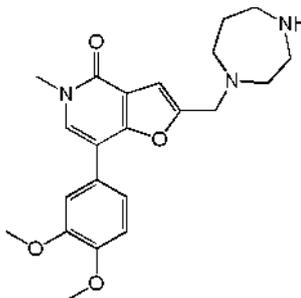
Se añadieron porciones adicionales de ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (46 mg, 0,253 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg, 0,011 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 80 °C durante 20 minutos. CLEM (2 min, Fórmico): indicó que quedaba material de partida sin reaccionar.

Se añadió una porción adicional de cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg, 0,011 mmol) a la mezcla y se calentó en un microondas a 80 °C durante 40 minutos. CLEM (2 min, Fórmico): indicó que quedaba material de partida sin reaccionar.

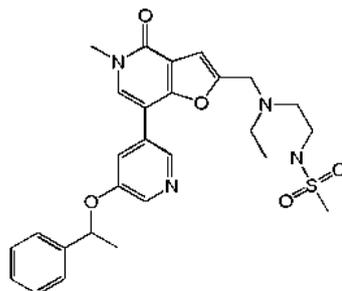
Se añadió una porción adicional de cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg, 0,011 mmol) a la mezcla y se calentó en un microondas a 80 °C durante 30 minutos. CLEM (2 min, Fórmico): indicó que se había formado el producto final y que quedaba menos material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar un sólido de color amarillo (123 mg). El sólido en bruto de color amarillo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(morfolinometil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (8 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un aceite de color naranja. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,55 min, MH⁺ 385

Ejemplo 10: (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

- 5 Una mezcla de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 64 mg, 0,153 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (57,6 mg, 0,317 mmol), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (5,15 mg, 7,34 μ mol) y carbonato potásico (106 mg, 0,765 mmol) en tolueno (2 ml) y EtOH (2 ml) se calentó en un microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM al 2-4 %-MeOH. Las fracciones apropiadas se combinaron y se sumergieron en una corriente de nitrógeno para dar (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (51 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,63 min, MH⁺ = 476

Ejemplo 11: 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

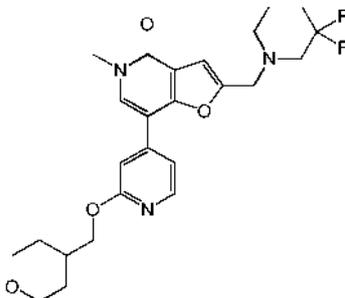
- 15 Se disolvió 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 12, 50 mg, 0,100 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió éter dietílico (10 ml) para precipitar el producto. El sobrenadante se retiró. El residuo se trituro además con éter dietílico (10 ml) y se secó al vacío para dar 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (30 mg, 75 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,72 min, MH⁺ 398

Ejemplo 12: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

- 25 Se disolvieron 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 100 mg, 0,247 mmol), 3-(1-feniletoksi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 28, 80 mg, 0,247 mmol), carbonato potásico (171 mg, 1,237 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8,68 mg, 0,012 mmol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) y se calentaron en un microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadió acetato de etilo (20 ml). La mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando

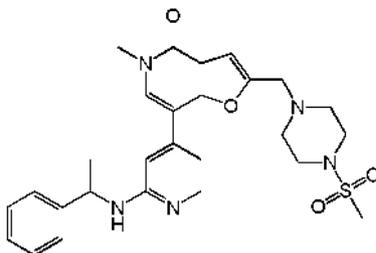
un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-feniletotoxi)piridin-3-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (36 mg, 28 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,97 min, MH⁺ 523

5 **Ejemplo 13:** 2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



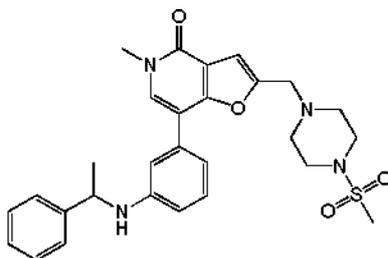
se disolvieron 7-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 13, 75 mg, 0,208 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (BoroPharm Inc) (99 mg, 0,311 mmol), carbonato potásico (143 mg, 1,038 mmol) y *cloruro de bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (7,29 mg, 10,38 μmol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) y se calentaron en un microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadió acetato de etilo (15 ml). La mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (62 mg, 59 %) en forma de un aceite de color naranja. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,02 min, MH⁺ 474

Ejemplo 14: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((1-feniletil)amino)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



Se disolvieron 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 100 mg, 0,247 mmol), *N*-(1-feniletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (para una preparación, véase el Intermedio 26, 292 mg, 0,901 mmol), carbonato potásico (171 mg, 1,237 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8,68 mg, 0,012 mmol) en EtOH (5 ml) y tolueno (5 ml) y se calentaron en el microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadió una porción adicional de cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (16 mg, 0,024 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó en el microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-10 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite impuro se purificó adicionalmente mediante MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((1-feniletil)amino)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (16 mg, 12 %) en forma de un polvo de color naranja brillante. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,94 min, MH⁺ 521

Ejemplo 15: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((1-feniletil)amino)fenil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



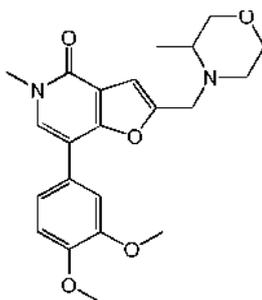
Se colocaron 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 101 mg, 0,250 mmol), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8,42 mg, 0,012 mmol) y carbonato potásico (173 mg, 1,249 mmol) en un vial de microondas. A esto se le añadió *N*-(1-feniletíl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (para una preparación, véase el Intermedio 30, 323 mg, 1 mmol) en EtOH (5 ml) y tolueno (5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 80 °C durante 20 minutos. CLEM (2 min, Fórmico): se mostró que no hubo reacción. Se añadió una porción adicional de cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8,42 mg, 0,012 mmol) y la reacción se calentó en un microondas a 80 °C durante 20 minutos. CLEM (2 min, Fórmico): se mostró que no hubo reacción. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción y se añadió una porción adicional de cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 90 °C durante 20 minutos. CLEM (2 min, Fórmico): se mostró que no hubo reacción. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente en el microondas a 120 °C durante 20 minutos. CLEM (2 min, Fórmico): mostró que la reacción no tuvo lugar.

La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de Celite y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (2 ml) y EtOH (2 ml) y se añadieron carbonato potásico (186 mg) y cloruro *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8,7 mg). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con un gradiente de MeOH al 0 %-10 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron. El residuo impuro resultante se volvió a purificar mediante MDAP para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((1-feniletíl)amino)fenil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (11,4 mg, 9 %).

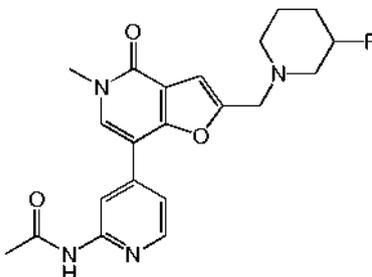
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,89 min, MH⁺ 522

Ejemplo 16: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 14, 22 mg, 0,064 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (17,60 mg, 0,097 mmol), carbonato potásico (44,6 mg, 0,322 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (4 mg, 5,70 μmol) en tolueno (1 ml) y EtOH (1 ml) se calentó en un microondas a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se secó y se evaporó. El residuo se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron. El residuo se cargó sobre una columna SCX de 5 g y eluyó con MeOH (10 ml) seguido de MeOH 2 M/NH₃ (10 ml). La fracción básica se evaporó para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (8 mg, 26 %) en forma de un sólido de color crema. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,82 min, MH⁺ 399

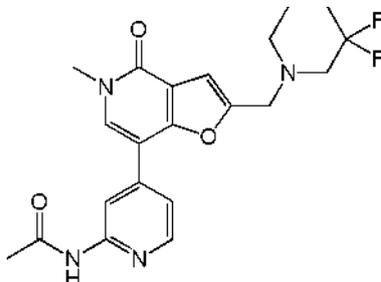
Ejemplo 17: *N*-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida



Se disolvieron 7-bromo-2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 15, 82,5 mg, 0,240 mmol), *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Milestone Pharm tech Estados Unidos) (95 mg, 0,361 mmol), carbonato potásico (166 mg, 1,202 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8,44 mg, 0,012 mmol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) y se calentaron en un microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadió acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-10

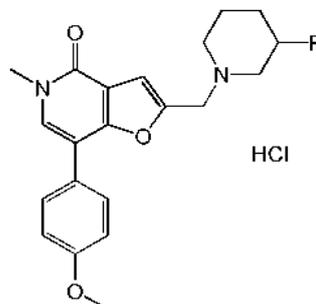
%/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar *N*-(4-(2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (55 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,73 min, MH⁺ 399

5 **Ejemplo 18:** *N*-(4-(2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida

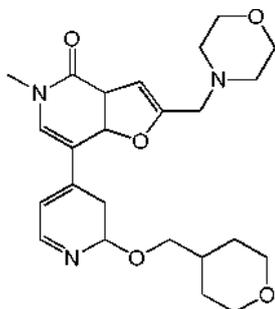


10 Se disolvieron 7-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 13, 75 mg, 0,208 mmol), *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Milestone Pharm tech Estados Unidos) (82 mg, 0,311 mmol), carbonato potásico (143 mg, 1,038 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (7,29 mg, 10,38 μmol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) y se calentaron en un microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadió acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar *N*-(4-(2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (55 mg, 64 %) en forma de un aceite traslucido. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,78 min, MH⁺ 417

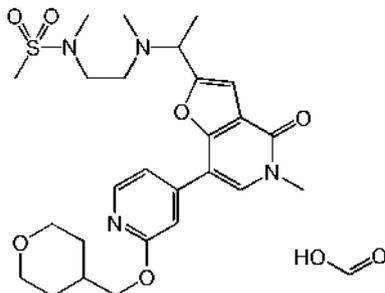
15 **Ejemplo 19:** clorhidrato de 2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona



20 Se disolvieron 7-bromo-2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 15, 82,5 mg, 0,240 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (54,8 mg, 0,361 mmol), carbonato potásico (166 mg, 1,202 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8,44 mg, 0,012 mmol) en EtOH (2 ml) y tolueno (2 ml) y se calentaron en un microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadieron porciones adicionales de ácido (4-metoxifenil)borónico (36,5 mg) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8,44 mg, 0,012 mmol) y la reacción se calentó en un microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadió acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron y se purificaron adicionalmente mediante MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar una goma de color pardo. Esta goma se trituró con éter dietílico (10 ml) y se añadió HCl en éter (0,5 ml) para precipitar el producto. El sobrenadante se retiró. El residuo se trituró con éter dietílico y se secó para dar clorhidrato de 2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (54 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 55,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,0 min, MH⁺ 371

Ejemplo 20: 5-metil-2-(morfolinometil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-(morfolinometil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 10, 80 mg, 0,24 mmol), 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (BoroPharm Inc) (156 mg, 0,49 mmol), carbonato potásico (169 mg, 1,22 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (17 mg, 10 mol%) en tolueno (2 ml) y EtOH (2 ml) se calentó en un microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico para dar 5-metil-2-(morfolinometil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (71 mg, 66 %) en forma de un sólido de color pardo.
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,6 min, MH⁺ 440

Ejemplo 21: formiato de 5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Una solución de 5-yodo-4-metoxi-1-metil-2'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-[3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 19, 90 mg, 0,197 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se trató con 1-(but-3-in-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazina (para una preparación, véase el Intermedio 20, 68 mg, 0,236 mmol), yoduro de cobre (I) (4 mg, 0,021 mmol), dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (7 mg, 9,97 μmol) y trietilamina (4 ml, 28,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 días, tiempo en el cual la mezcla se había secado para formar una goma de color pardo que se endurecía al enfriarse a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por MDAP. El producto que contenía la fracción se concentró a presión reducida para dar formiato de 5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (6 mg, 6 %) en forma de una goma de color amarillo transparente.
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,67 min, MH⁺ 531

Ejemplos 21a y Ejemplo 21b: (S)-5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona y (R)-5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

Una mezcla de 5-yodo-4-metoxi-1-metil-2'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-[3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 19, 250 mg, 0,548 mmol), 1-(but-3-in-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazina (para una preparación, véase el Intermedio 20, 356 mg, 1,644 mmol), yoduro de cobre (I) (25,04 mg, 0,131 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (15,00 mg, 0,021 mmol) en DMF (0,5 ml) se calentó a 120 °C durante 6 h usando un microondas.

La reacción se repitió como anteriormente con un segundo lote de reactivos. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con amoníaco 2 M del 0 al 1 % en MeOH/EtOAc seguido de amoníaco 2 M del 0 a 10 % en

MeOH/EtOAc. Se encontró que el producto deseado eluía en las últimas pocas fracciones del segundo gradiente de elución. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto (~260 mg). Este se purificó por MDAP para dar 5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (60 mg, 10 %) en forma de una goma de color amarillo pálido.

CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,67 min, MH⁺ 531

Este material se separó en sus dos enantiómeros componentes mediante HPLC preparativa quiral.

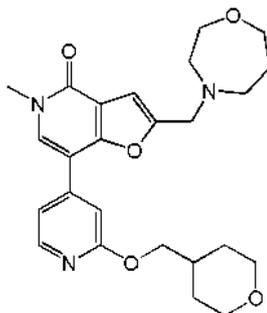
Aprox. 60 mg de racimato se disolvieron en 1 ml de EtOH y 2 ml de heptano. 1 ml de porciones de la solución se inyectaron en una columna Chiralpak AD-H de 30 mm x 25cm. La columna se eluyó con EtOH al 50 %/Heptano, caudal = 30 ml/min, longitud de onda, 215 nm. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar los dos enantiómeros:

Ejemplo 21a: 20 mg, sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,67 min, MH⁺ 531. Pureza enantiomérica por HPLC quiral = >99 % de e.e.

Ejemplo 21b: 19 mg, sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,67 min, MH⁺ 531. Pureza enantiomérica por HPLC quiral = 98 % de e.e.

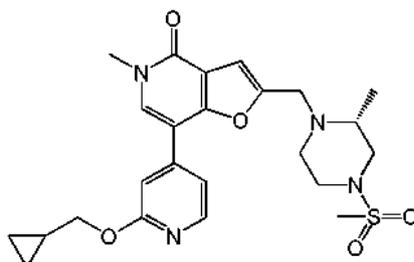
La estereoquímica absoluta no se asignó.

Ejemplo 22: 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



Una mezcla de 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-bromo-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 16, 40 mg, 0,12 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (BoroPharm Inc) (75 mg, 0,24 mmol), carbonato potásico (81 mg, 0,57 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg, 10 mol%) en tolueno (2 ml) y EtOH (2 ml) se calentó en un microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La mezcla se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2 %/DCM para dar el producto en bruto. Este se volvió a purificar mediante MDAP para dar 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (28 mg, 53 %) en forma de un vidrio incoloro. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,6 min, MH⁺ 454

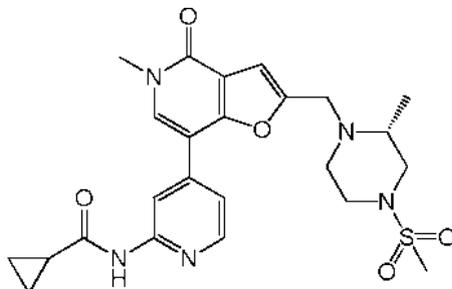
Ejemplo 23: (*R*)-7-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



A una suspensión en agitación de 2-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 32, 438 mg, 0,478 mmol) en 1,2-DME (4 ml), se le añadieron carbonato potásico (99 mg, 0,717 mmol), (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 100 mg, 0,239 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg, 9,52 μmol). Los contenidos se cerraron herméticamente en un vial de microondas y se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 20 ml). El disolvente se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar (*R*)-7-(2-

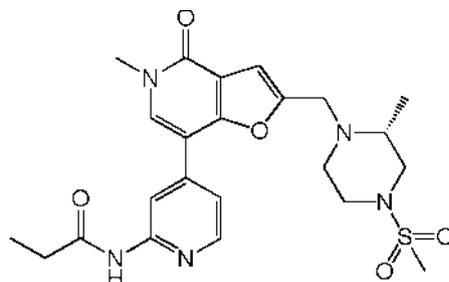
(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (17 mg, 15 %) en forma de un aceite de color pardo.
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,74 min, MH⁺ 487

5 **Ejemplo 24:** *(R)-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida*



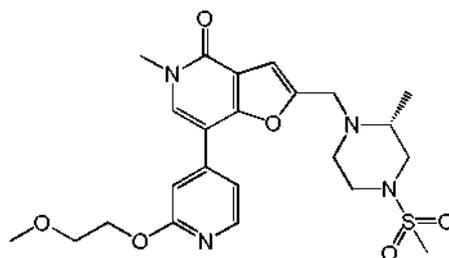
10 Se mezclaron *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (para una preparación, véase el Intermedio 34, 85 mg, 0,294 mmol), *(R)*-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 100 mg, 0,239 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (13,81 mg, 0,012 mmol) y carbonato sódico acuoso (0,956 ml, 1,912 mmol) en 1,2-DME (3 ml), y se calentaron en el microondas durante 2 horas a 120 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de algodón hidrófilo. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por MDAP para dar *(R)*-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (80 mg, 67 %) en forma de un sólido de color pardo.
15 CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,56 min, MH⁺ = 500

Ejemplo 25: *(R)-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)propionamida*



20 Se mezclaron *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propionamida (para una preparación, véase el Intermedio 36, 80 mg, 0,291 mmol), *(R)*-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 100 mg, 0,239 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (13,81 mg, 0,012 mmol) y carbonato sódico acuoso (0,956 ml, 1,912 mmol) en 1,2-DME (2 ml), y se calentó en el microondas durante 2 horas a 120 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por MDAP para dar *(R)*-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)propionamida (28 mg, 24 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,53 min, MH⁺ = 488
25

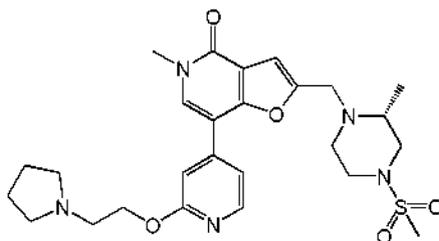
Ejemplo 26: *(R)*-7-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



30 Se mezclaron 2-(2-metoxietoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 38, 81 mg, 0,289 mmol), *(R)*-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-

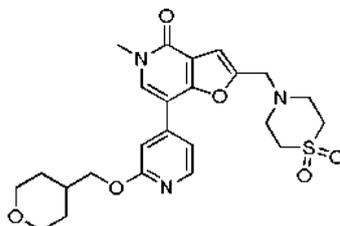
5 c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 100 mg, 0,239 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (13,81 mg, 0,012 mmol) y carbonato sódico (2M) (0,956 ml, 1,912 mmol) en 1,2-DME (3 ml), y se calentó en el microondas durante 2 horas a 120 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de algodón hidrófilo. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por MDAP para dar (*R*)-7-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (36 mg, 31 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,61 min, MH⁺ = 491

Ejemplo 27: (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



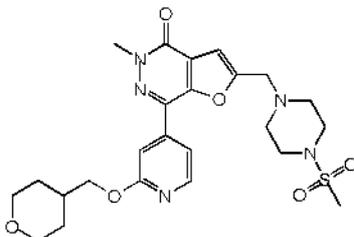
10 Se mezclaron 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 40, 70,3 mg, 0,221 mmol), (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 80 mg, 0,191 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (11,05 mg, 9,56 μmol) y carbonato sódico (2M) (0,765 ml, 1,530 mmol) en 1,2-DME (2 ml), y se calentó en el microondas durante 2 horas a 120 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de algodón hidrófilo. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por MDAP para dar (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (36 mg, 36 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,47 min, MH⁺ = 530

20 **Ejemplo 28:** 2-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



25 Una mezcla de 7-bromo-2-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 41, 200 mg, 0,533 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (BoroPharm Inc) (204 mg, 0,640 mmol) y K₂CO₃ (147 mg, 1,066 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se desgasificó con N₂, y después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (61,6 mg, 0,053 mmol). La reacción resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. Los residuos se repartieron entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un sólido en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH para dar el producto deseado 2-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (125 mg, 0,256 mmol, rendimiento del 48,1 %). CLEM: MH⁺ 488

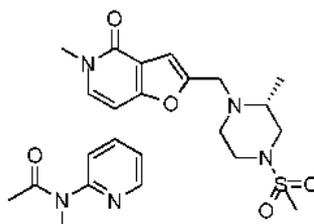
30 **Ejemplo 29:** 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



35 A 5-metil-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carbonil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[2,3-d]piridazin-

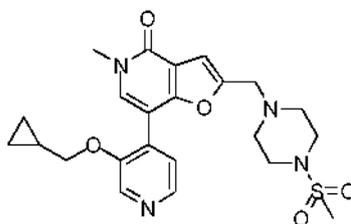
4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 44, 45 mg, 0,085 mmol) se le añadió complejo borano-THF (5 ml, 5,00 mmol, solución 1 M en THF) y la mezcla se agitó durante una noche en nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió metanol y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (2,0 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,78 min, MH⁺ 518

Ejemplo 30: (R)-N-metil-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida



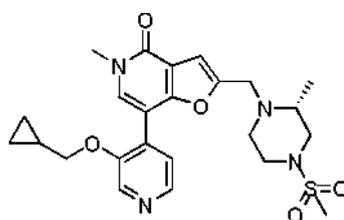
(R)-7-Bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 95 mg, 0,227 mmol), N-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 47, 71,2 mg, 0,258 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (13,12 mg, 0,011 mmol) y carbonato sódico acuoso (2M) (0,908 ml, 1,817 mmol) en 1,2-DME (3 ml) se calentó durante 2 horas a 120 °C en el microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de algodón hidrófilo. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante MDAP y las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El producto impuro se purificó adicionalmente mediante MDAP y se concentró al vacío. El producto resultante se disolvió en MeOH y eluyó a través de un cartucho de aminopropilo (1 g). El disolvente se evaporó para dar (R)-N-metil-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (34 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 30,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,51 min, MH⁺ 488

Ejemplo 31: 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



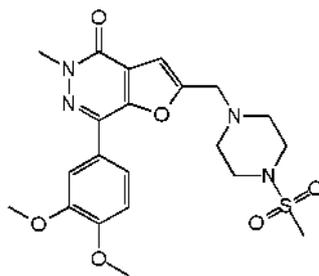
7-Bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 90 mg, 0,223 mmol), 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 49, 73,2 mg, 0,266 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (12,86 mg, 0,011 mmol) y carbonato sódico acuoso (2M) (0,890 ml, 1,781 mmol) en 1,2-DME (3 ml) se calentó durante 2 horas a 120 °C en el microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de algodón hidrófilo. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por MDAP y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío. El producto impuro se purificó adicionalmente por MDAP y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío. El producto resultante se disolvió en MeOH y eluyó a través de un cartucho de aminopropilo (1 g) con MeOH. El disolvente se evaporó para dar 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (49 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 46,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,53 min, MH⁺ 473

Ejemplo 32: (R)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



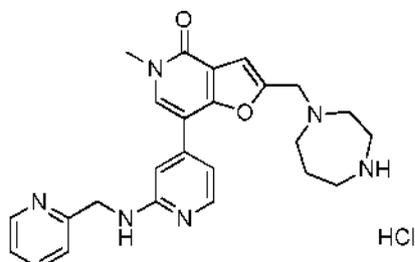
(*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 95 mg, 0,227 mmol), 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 49, 73,2 mg, 0,266 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (13,12 mg, 0,011 mmol) y carbonato sódico acuoso (2 M) (0,908 ml, 1,817 mmol) en 1,2-DME (3 ml) se calentó durante 2 horas a 120 °C en el microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de algodón hidrófilo. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante MDAP y las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El producto resultante se disolvió en MeOH y eluyó a través de un cartucho de aminopropilo (5 g) con MeOH. El disolvente se evaporó para dar (*R*)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (54 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 48,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,55 min, MH⁺ 487

Ejemplo 33: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona



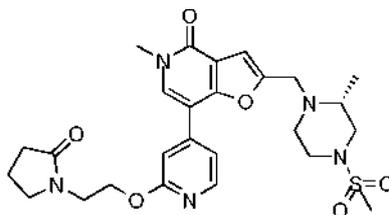
A 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-carbonil)furo[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 52, 0,025 ml, 0,038 mmol) se le añadió complejo borano-THF (4 ml, 4,00 mmol, solución 1 M en THF) y la mezcla se agitó durante una noche en nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió metanol y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró. El residuo se secó a alto vacío durante 2 horas para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona (10 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco, fino. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,7 min, MH⁺ 463

Ejemplo 34: clorhidrato de 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona



A una solución de 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)piridin-4-il)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (para una preparación, véase el Intermedio 56, 130 mg, 0,239 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,919 ml, 11,93 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se combinó con otro lote de producto en bruto (120 mg) que se preparó usando las mismas condiciones. El material en bruto se concentró al vacío y se purificó por MDAP, se añadió HCl 1 M (0,5 ml) a la fracción que contenía el producto. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar clorhidrato de 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (100 mg, 0,225 mmol, rendimiento del 39 % de las reacciones combinadas) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: MH⁺ 445

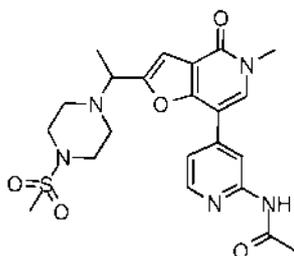
Ejemplo 35: (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona



Se disolvieron 1-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona (para una preparación, véase el Intermedio 58, 376 mg, 42 % p/p, 0,475 mmol), (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-

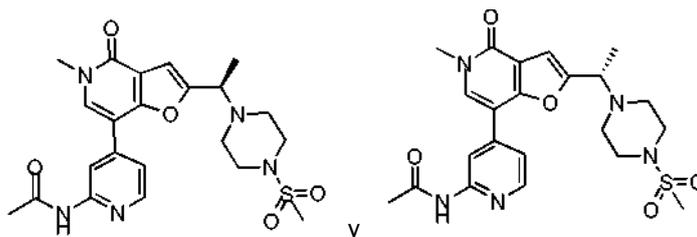
(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 100 mg, 0,239 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (13,81 mg, 0,012 mmol) y carbonato potásico (99 mg, 0,717 mmol) en 1,2-DME (3 ml) en un vial de microondas. La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho de aminopropilo (1 g) preacondicionado (con metanol) y eluyó con metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se redujo al vacío para dar (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (11 mg, 8,46 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,73 min, MH⁺ 544

Ejemplo 36: *N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida, sal del ácido fórmico



Una mezcla de 1-(but-3-in-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazina (para una preparación, véase el Intermedio 20, 130 mg, 0,601 mmol), *N*-(5-yodo-4-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 59, 80 mg, 0,200 mmol), yoduro de cobre (I) (8 mg, 0,042 mmol), trietilamina (0,999 ml, 7,17 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (14,07 mg, 0,020 mmol) en DMF (0,333 ml) se calentó a 120 °C durante 6 h usando un microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por MDAP. La fracción que contenía el producto deseado se concentró a presión reducida para dar una goma de color amarillo. El material impuro se volvió a purificar mediante MDAP. La fracción que contenía el producto deseado se concentró a presión reducida para dar *N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida, sal del ácido fórmico (3 mg, 2,9 %) en forma de una goma amarilla. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,48 min, MH⁺ 474

Ejemplo 36a y 36b: (*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida y (*S*)-*N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida



Una muestra de *N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (Ejemplo 36) se purificó por cromatografía de columna quiral usando una Chiralpak ID 250 mm x 30 mm, columna de 5 micrómetros. La muestra (39 mg) se disolvió en 3/7 de etanol/metanol (10 ml) y se inyectaron lotes de 2-2,5 ml e la columna. La muestra se eluyó usando isopropilamina al 0,2 % v/v en metanol a f=55 ml/min con detección UV DAD (280 nm, ancho de banda 140 nm, referencia 400 nm (ancho de banda 20 nm)). Las fracciones apropiadas se juntaron y se concentraron para dar los dos enantiómeros:

(*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida y (*S*)-*N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida. Estereoquímica absoluta no asignada para cada muestra.

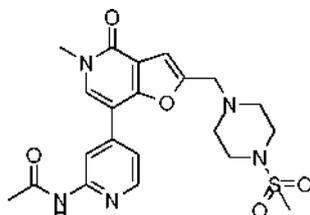
Isómero que eluyó en primero lugar (18 mg), 99,8 % de enantiómero individual por HPLC analítica quiral. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,49 min, MH⁺ 474.

Isómero que eluyó en segundo lugar (19 mg), 99,6% de enantiómero individual por HPLC analítica quiral. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,48 min, MH⁺ 474.

Procedimiento analítico: Chiralpak ID3 50 mm x 4,6 mm, columna de 3 micrómetros. Fase móvil: isopropilamina al

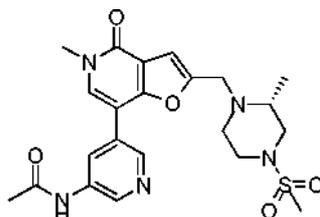
0,2 % v/v en metanol a f=1 ml/min con detección UV DAD (280 nm, ancho de banda 140 nm, referencia 400 nm (ancho de banda 20 nm)).

Ejemplo 37: *N*-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fuoro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida



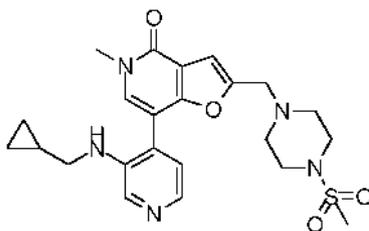
5 A una suspensión en agitación de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fuoro[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 3, 100 mg, 0,247 mmol), *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Milestone Pharma Tech) (104 mg, 0,396 mmol), carbonato potásico (103 mg, 0,742 mmol) en 1,2-DME (3 ml) en un vial de microondas, se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (14,29 mg, 0,012 mmol).
10 El vial de microondas se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla se disolvió en metanol y se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en metanol y se cargó en un cartucho SCX (1 g) y eluyó con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar *N*-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida
15 (45 mg, 39,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, pH alto): Tr =0,64 min, MH⁺ 460

Ejemplo 38: (*R*)-*N*-(5-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fuoro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)acetamida



20 A una suspensión en agitación de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fuoro[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 100 mg, 0,239 mmol), *N*-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 61,258 mg, 39 % p/p, 0,382 mmol), carbonato potásico (99 mg, 0,717 mmol) en 1,2-DME (3 ml) en un vial de microondas, se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (13,81 mg, 0,012 mmol). El vial de microondas se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de un
25 cartucho de Celite. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol y eluyó a través de un cartucho de aminopropilo (500 mg). Las fracciones apropiadas se redujeron al vacío. El residuo se combinó con otro lote de un producto en bruto que se preparó usando las mismas condiciones. El material en bruto se purificó por
30 MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar (*R*)-*N*-(5-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-3-il)acetamida (5,9 mg, rendimiento del 2,6 % de reacciones combinadas) en forma de una goma de color blanco. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,62 min, MH⁺ 474

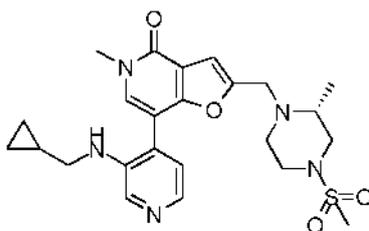
35 **Ejemplo 39:** 7-(3-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fuoro[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona



Se añadió 7-(3-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fuoro[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 63, 72 mg, 0,138 mmol) a una suspensión de ciclopropanocarbaldéhido (10,31 µl,

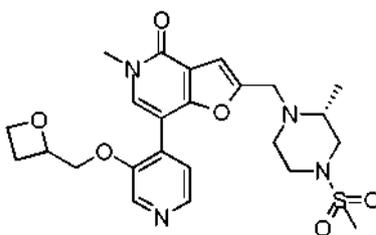
0,138 mmol) en metanol (9 ml) y ácido acético (1 ml) y se agitó durante 30 min a ta. Se añadió complejo 2-Picolino borano (22,14 mg, 0,207 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). El producto se extrajo con DCM (2 x 10 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MDAP para dar un sólido de color pardo. Este se volvió a purificar por MDAP para dar 7-(3-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (21 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 32,3 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,76 min, MH⁺ 472

Ejemplo 40: (R)-7-(3-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



Se añadió (R)-7-(3-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 65, 81 mg, 0,160 mmol) a una suspensión de ciclopropanocarbaldéido (0,012 ml, 0,160 mmol) en metanol (9 ml) y ácido acético (1 ml) y se agitó durante 30 min a ta. Se añadió complejo 2-Picolino borano (25,6 mg, 0,239 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). El producto se extrajo con DCM (2 x 10 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MDAP. El producto impuro resultante se purificó adicionalmente por MDAP. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo. Este se disolvió en MeOH y eluyó a través de un cartucho de aminopropilo (1 g) con MeOH. El disolvente se concentró al vacío para dar (R)-7-(3-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (22 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 28,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Fórico): Tr = 0,48 min, MH⁺ 486.

Ejemplo 41: 5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



25 Etapa 1

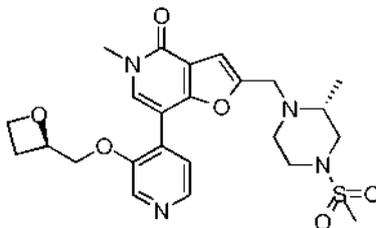
A una suspensión de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 120 mg, 0,287 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,250 ml, 1,721 mmol) y trietilamina (0,160 ml, 1,147 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadió PEPPSI-SIPr (17 mg, 0,025 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite, después concentró al vacío para dar (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en bruto en forma de un aceite de color amarillo (391 mg). La pureza estimada al 22,3 % y se usó directamente en la Etapa 2 sin purificación adicional.

35 Etapa 2

A una suspensión en agitación de (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en bruto de la Etapa 1 (391 mg, 22,3 % p/p, 0,187 mmol), 4-bromo-3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridina en bruto (para una preparación, véase el Intermedio 67, 80 mg, 59,5 % p/p, 0,195 mmol) y carbonato sódico 2 M en agua (0,749 ml, 1,499 mmol) en 1,2-DME (3 ml) en un vial de microondas, se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg, 10,38 μmol). El vial de microondas se cerró herméticamente y se colocó en un microondas iniciador de Biotage y se calentó a 120 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (5 x 25 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (4 ml) y se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho de aminopropilo (2 g) que se había precondicionado con MeOH. El cartucho se eluyó con MeOH y las fracciones apropiadas se combinaron y se

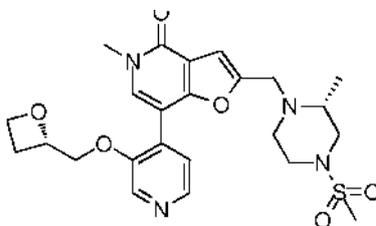
concentraron al vacío para dar 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona en forma de un aceite de color amarillo (32,2 mg, 34,2 %). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,44 min, MH⁺ 503.

5 **Ejemplo 42: 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*R*)-oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**



Y

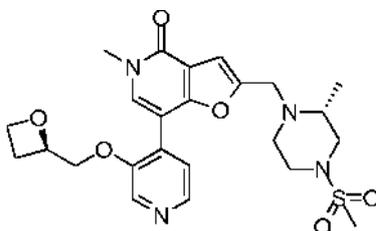
Ejemplo 43: 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*S*)-oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona



10 Se purificó 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (Ejemplo 41) por HPLC quiral usando una columna Chiralpak IA 30 mm x 25 cm. La muestra (120 mg) se disolvió a 20 mg/ml y lotes de 2 ml se inyectaron en la columna. La muestra se eluyó usando EtOH al 40 %/hexano a f=30 ml/min con detección a 215 nm. Las fracciones apropiadas se juntaron y se concentraron para dar: 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*R*)-oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (Ejemplo 42) (32 mg). HPLC quiral -98,8% puro (columna 4,6 mm x 25cm Chiralpak IA, EtOH al 40 %/Heptano, f=1,0 ml/min, longitud de onda 215nm). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,42 min, MH⁺ 503. También se obtuvo:

20 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*S*)-oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (Ejemplo 43) (36 mg). HPLC quiral 98,4% puro (columna 4,6 mm x 25cm Chiralpak IA, EtOH al 40 %/Heptano, f=1,0 ml/min, longitud de onda 215nm). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,42 min, MH⁺ 503.

Ejemplo 42: 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*R*)-oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

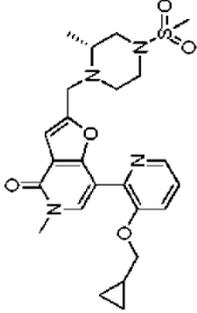
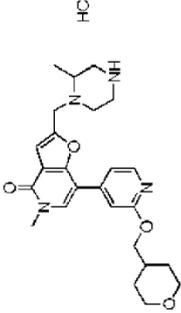
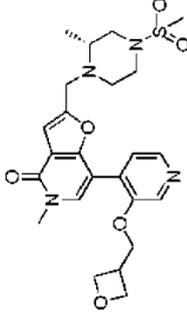


25 **Preparación alternativa**

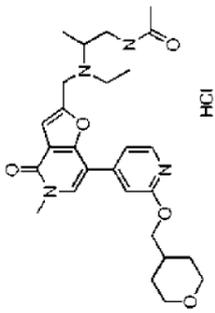
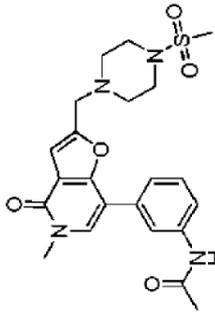
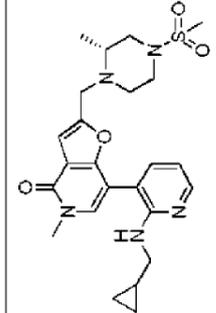
Se mezcló (*R*)-4-bromo-3-(oxetan-2-ilmetoxi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 69, 19,83 g, 81 mmol) con carbonato de cesio (37,8 g, 116 mmol), tolueno (200 ml) y metanol (60 ml) y se desgasificó burbujeador de nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 min. Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (6,70 g, 5,80 mmol) y (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5a, 30 g, 58,0 mmol) y el calentamiento continuó durante 18 h. La mezcla se enfrió y se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (300 ml) y agua (500 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (300 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporó al vacío para dar una espuma de color amarillo pálido. El producto impuro se cargó sobre una columna de sílice de 750 g y eluyó con 10 volúmenes de acetona, después con metanol al 30 %/acetona. Las fracciones apropiadas se evaporaron al vacío para dar una espuma de color amarillo pálido, que se disolvió en DCM (300 ml) y se trató con tioureidopropil

ES 2 654 362 T3

- silice (Aldrich, 30 g). La mezcla se agitó durante 30 min, después se filtró. La sílice se lavó con DCM (200 ml) y el filtrado se evaporó al vacío el compuesto del título (11,1 g, 22,09 mmol, rendimiento del 38,1 %) en forma de una espuma de color beis. Esta se combinó con lotes adicionales para una purificación final por HPLC quiral usando una columna ChiralPark 1A 20 μ m 5x20 cm. La fase móvil fue metanol con un caudal de 118 ml/min y la detección a 230 nm. Las fracciones apropiadas se combinaron y el metanol se evaporó. El residuo se volvió a evaporar de DCM y EtOAc para dar una espuma de color amarillo pálido que se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ -ppm 8,46 (1H, s), 8,38 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,59 (1H, d), 6,88 (1H, s), 5,13 (1H, m), 4,68 (1H, m), 4,43 (1H, m), 4,30 (2H, d), 3,90 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,50 (2H, m), 2,93 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,74 (1H, m), 2,60 (4H, m), 1,22 (3H, d). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,44 min, MH $^+$ 503. Pureza HPLC quiral >99 %.
- 10 Los compuestos adicionales de fórmula (I) que se han preparado incluyen:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
44		(R)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfoni)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,67	487
45		clorhidrato de 5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico ejecución de 2,5 min	1,21	453
46		(R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfoni)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-3-yl)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,44	503

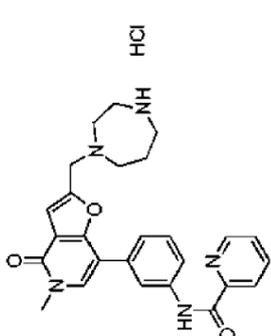
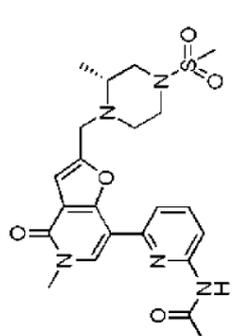
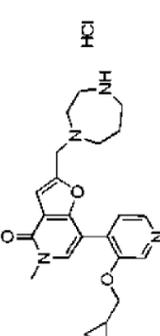
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
47		clorhidrato de 2-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	1,20	495
48		N-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida	Fórmico	0,54	459
49		(R)-7-(2-(ciclopropilmetil)amino)piridin-3-il)-5-metil-2-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,46	486

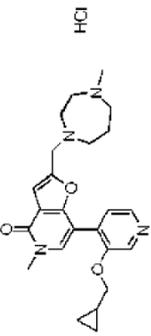
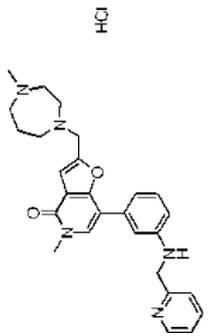
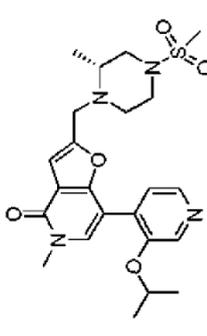
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
50		(R)-7-(3-amino)fenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,47	431
51		clorhidrato de 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(3-((piridin-2-il)metil)amino)fenil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico ejecución de 2,5 min	1,14	444
52		(R)-7-(3-etoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,47	461

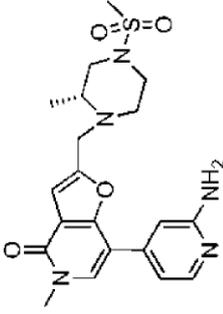
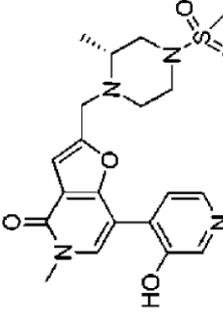
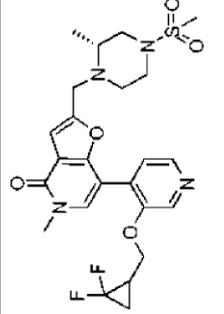
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
53		<p>clorhidrato de <i>N</i>-(3-(2-((1,4-diazepan-1-yl)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)picolinamida</p>	<p>Fórmico ejecución de 2,5 min</p>	<p>1,16</p>	<p>458</p>
54		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida</p>	<p>Fórmico</p>	<p>0,55</p>	<p>474</p>
55		<p>clorhidrato de 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4-(5<i>H</i>)-ona</p>	<p>Fórmico ejecución de 2,5 min</p>	<p>1,09</p>	<p>409</p>

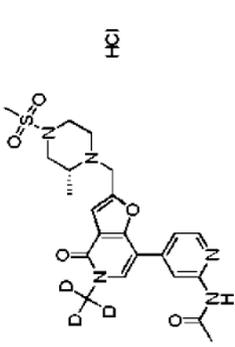
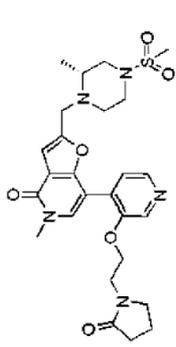
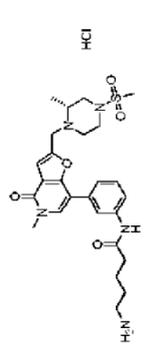
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
56		clorhidrato de 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico ejecución de 2,5 min	1,12	423
57		clorhidrato de 5-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3-((piridin-2-il)metil)amino)fenil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico ejecución de 2,5 min	1,20	458
58		(R)-7-(3-isopropoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,49	475

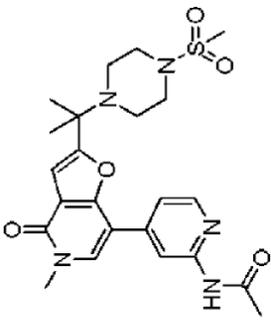
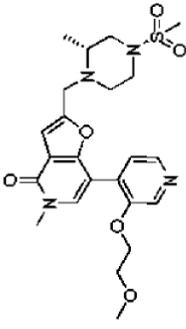
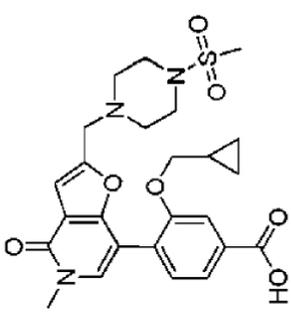
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
59		(R)-7-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,38	432
60		(R)-7-(3-hidroxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	pH alto	0,55	433
61		7-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,57	523

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
62	 <p>HCl</p>	<p><i>(R)</i>-N-(4-(5-(²H₃)metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida</p>	Fórmico ejecución de 2,5 min	1,12	477
63		<p><i>(R)</i>-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona</p>	pH alto	0,64	544
64	 <p>HCl</p>	<p>clorhidrato de <i>(R)</i>-5-amino-N-(3-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)pentanamida</p>	Fórmico	0,48	530

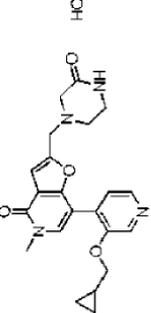
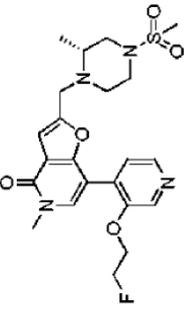
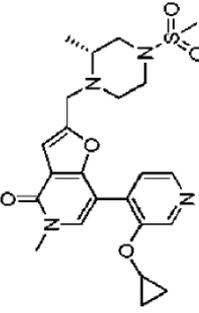
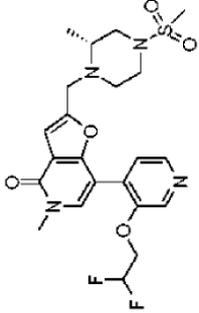
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
65		<i>N</i> -(4-(5-metil-2-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,50	488
66		(<i>R</i>)-7-(3-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5 <i>H</i>)-ona	Fórmico	0,45	491
67		ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(5-metil-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)benzoico	Fórmico	0,65	516

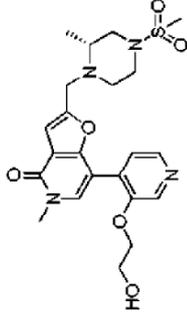
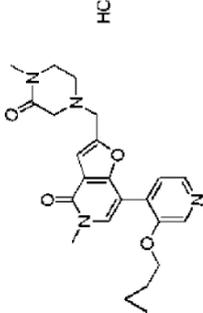
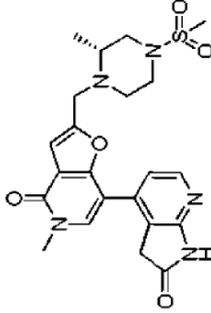
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
68		3-(ciclopropilmetoxi)-N-etil-4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)benzamida	Fórmico	0,69	543
69		5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,48	517
70		5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,50	517

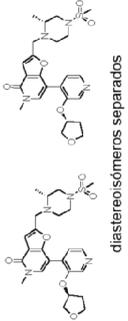
(continuación)

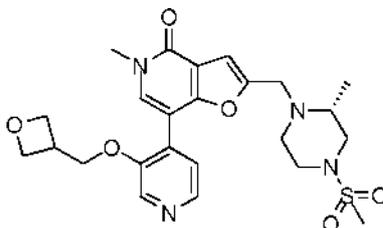
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
71		clorhidrato de 7-(3-(3-ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((3-oxopiperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico ejecución de 2,5 min	1,12	409
72		(R)-7-(3-(2-fluoroetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	pH alto	0,70	479
73		(R)-7-(3-(2-difluoroetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,49	473
74		(R)-7-(3-(2-difluoroetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,49	497

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH+
75		(R)-7-(3-(2-hidroxi-etoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,38	477
76		clorhidrato de 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico ejecución de 2,5 min	1,16	423
77		(R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	Fórmico	0,46	472

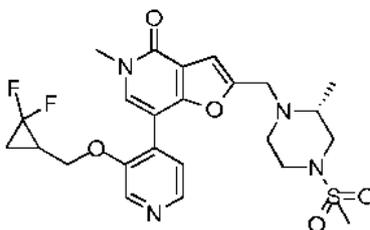
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
81a & 81b	 <p>diastereoisómeros separados</p>	<p>5-metil-2-((<i>R</i>)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((<i>S</i>)-tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-4-il)furo[3,2-<i>c</i>]piridin-4(5<i>H</i>)-ona y</p> <p>5-metil-2-((<i>R</i>)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((<i>R</i>)-tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-4-il)furo[3,2-<i>c</i>]piridin-4(5<i>H</i>)-ona</p>	Formico	0,45	503

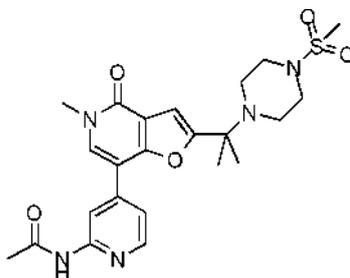
Ejemplo 46: (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona.

A una suspensión en agitación de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5, 110 mg, 0,263 mmol), 3-(oxetan-3-ilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 71, 589 mg, 0,421 mmol), carbonato potásico (109 mg, 0,789 mmol) en 1,2-DME (3 ml) en un vial de microondas, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (15,19 mg, 0,013 mmol). El vial de microondas se cerró herméticamente y se colocó en un microondas iniciador de Biotage a 120 °C durante 2 h a absorción normal. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (4 x 25 ml). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío. El aceite resultante de color amarillo se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho de aminopropilo (1 g) precondicionado (con metanol) y el producto se eluyó con metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en forma de un aceite de color amarillo (18 mg, 13,6 %). RMN ¹H (600 MHz, MeOH-*d*₄) δ-ppm 8,47 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,97 (1H, s), 7,65 (1H, d), 6,91 (1H, s), 4,76 (2H, ddd), 4,48 (2H, td), 4,36 (2H, d), 3,93-3,99 (1H, m), 3,88-3,93 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,48 (1H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 2,90-2,97 (1H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,61-2,67 (1H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 2,48-2,54 (1H, m), 1,20 (3H, d). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,44 min, MH⁺ 503.

Ejemplo 61: 7-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((R)-2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona.

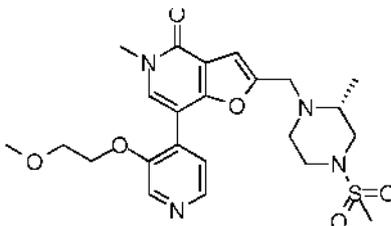


(R)-5-Metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (del Intermedio 5a preparación alternativa, 522 mg, 17 %p/p, 0,191 mmol), 4-bromo-3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 72, 179 mg, 0,407 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (22,03 mg, 0,019 mmol) y carbonato sódico acuoso (0,763 ml, 1,525 mmol) se mezclaron en 1,2-DME (3 ml) y calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. La solución se diluyó con agua y acetato de etilo. El producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por MDAP fórmico. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, después se disolvieron en MeOH y eluyó con MeOH a través de un cartucho de aminopropilo (2 g). El disolvente se evaporó al vacío para dejar un sólido de color pardo. Este se volvió a purificar por MDAP de pH alto y las fracciones que contenían compuesto se combinaron y se concentraron al vacío para dar 7-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((R)-2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 20,07 %). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,55 min, MH⁺ 523.

Ejemplo 65: *N*-(4-(5-metil-2-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida

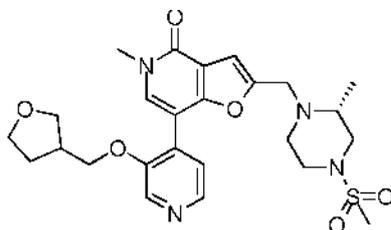
5 Una mezcla de *N*-(5-yodo-4-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 59, 263 mg, 0,659 mmol), 1-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(metilsulfonyl)piperazina (para una preparación, véase el Intermedio 77, 455 mg, 1,977 mmol), yoduro de cobre (I) (30,1 mg, 0,158 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 0,037 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 120 °C durante 6 h usando un microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco 2 M del 0 al 10 % en MeOH/EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron, después se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto (-140 mg). El producto en bruto se purificó por MDAP para dar *N*-(4-(5-metil-2-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (25 mg, 8 %). RMN ¹H (400MHz, MeOH-*d*₄) δ-ppm 8,70 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,08 (1H, s), 7,49 (1H, dd), 6,88 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,22 (4H, m), 2,82 (3H, s), 2,71 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,61 (6H, s). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,50 min, MH⁺ 488.

15 **Ejemplo 66:** (*R*)-7-(3-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona.



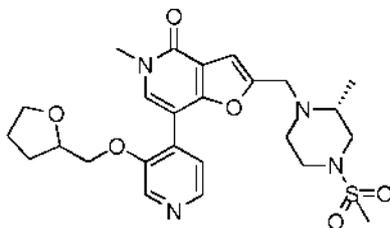
20 El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (Intermedio 5) y 3-(2-metoxietoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 74) usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 46. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,45 min, MH⁺ 491.

Ejemplo 69: 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona.



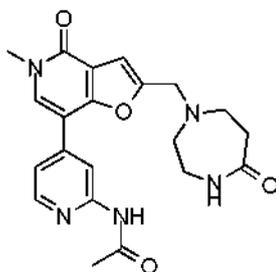
25 El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5a preparación alternativa) y 4-bromo-3-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)piridina (Intermedio 75) usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 61. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,48 min, MH⁺ 517.

Ejemplo 70: 5-metil-2-((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona.



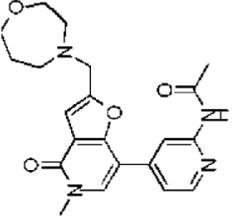
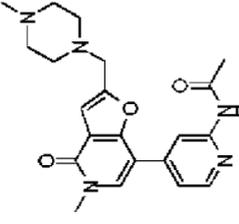
5 El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación, véase el Intermedio 5a preparación alternativa) y 4-bromo-2-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)piridina (Intermedio 76) usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 61. CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,50 min, MH⁺ 517.

Ejemplo 82: *N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-((5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida.

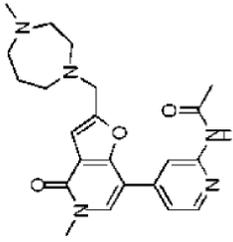
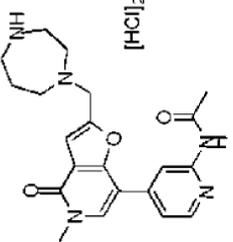
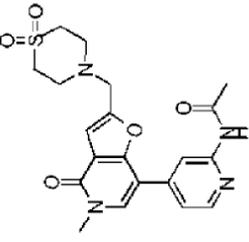


10 Una solución stock de *N*-(4-(2-(bromometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 81) se preparó (300 mg disuelta/suspendida en DMF (3 ml)). Se dispensó una alícuota (0,5 ml) a un vial de microondas que contenía 1,4-diazepan-5-ona (18 mg, 0,159 mmol). Después se añadió DIPEA (51,5 mg, 0,399 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un microondas Anton Parr a 600W a 110 °C durante 30 min. Después de la refrigeración, se añadió DMF (0,5 ml) y la mezcla de
15 reacción se purificó por MDAP para dar *N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-((5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (13,9 mg, rendimiento del 23 %). CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,39 min, MH⁺ 410.

Los ejemplos en la siguiente tabla, Ejemplos 83-106 se prepararon de una manera similar a la descrita para el
20 Ejemplo 82

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
83		<p>N-(4-(2-((1,4-oxazepan-4-yl)methyl)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida</p>	Fórmico	0,42	397
84		<p>N-(4-(5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)methyl)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida</p>	Fórmico	0,42	396

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
85		N-(4-(5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofur[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,40	410
86		diclorhidrato de N-(4-(2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofur[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,37	396
87		N-(4-(2-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofur[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,50	431

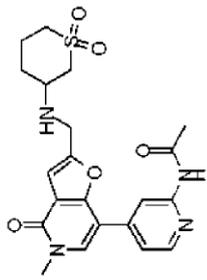
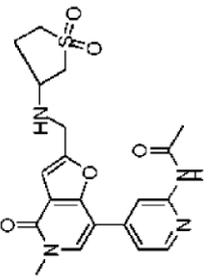
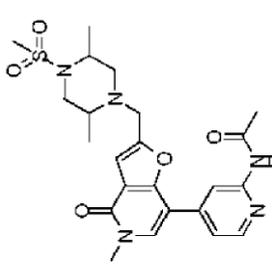
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
88		<i>N</i> -(4-(5-metil-4-oxo-2-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,43	396
89		<i>N</i> -(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonamido)piperidin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,42	474
90		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,41	397

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
91		<p>diclorhidrato de <i>N</i>-(4-(5-metil-4-oxo-2-(piperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida</p>	Fórmico	0,41	382
92		<p><i>N</i>-(4-(2-((4-etil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida</p>	Fórmico	0,49	424
93		<p><i>N</i>-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piridin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida</p>	Fórmico	0,41	459

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
94		<i>N</i> -(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-3-yl)amino)methyl)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2- <i>c</i>]piridin-7-yl)piridin-2-yl)acetamida	Fórmico	0,42	445
95		<i>N</i> -(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-yl)amino)methyl)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2- <i>c</i>]piridin-7-yl)piridin-2-yl)acetamida	Fórmico	0,42	431
96		<i>N</i> -(4-(2-((2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-yl)methyl)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2- <i>c</i>]piridin-7-yl)piridin-2-yl)acetamida	Fórmico	0,49	488

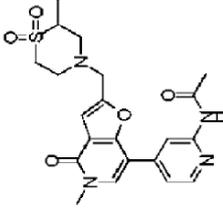
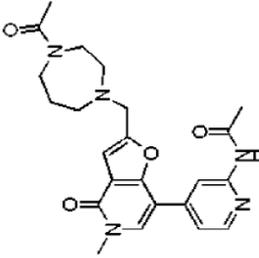
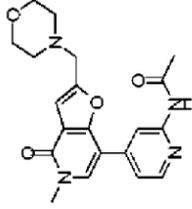
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
97		N-(4-(2-(4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,46	424
98		N-(4-(5-metil-2-((4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,41	424
99		N-(4-(5-metil-2-((7-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,41	424

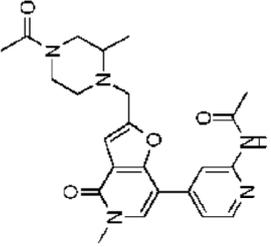
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
100		N-(4-(5-metil-2-((2-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,42	424
101		N-(4-(2-((1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,48	445
102		N-(4-(5-metil-2-((3-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,55	445

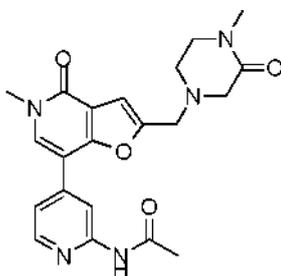
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
103		N-(4-(5-metil-2-((2-metil-1,1-dioxidotiomofofano)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuró[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,56	445
104		N-(4-(2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuró[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	pH alto	0,61	438
105		N-(4-(5-metil-2-(morfolinometil)-4-oxo-4,5-dihidrofuró[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida	Fórmico	0,41	383

(continuación)

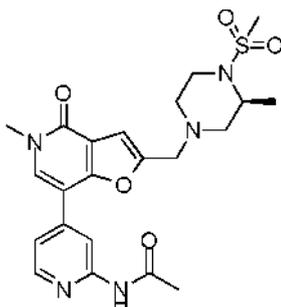
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	procedimiento CLEM	Tr min	MH ⁺
106		<p>N-(4-(2-(4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida</p>	pH alto	0,61	438

Ejemplo 107: *N*-(4-(5-metil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida.



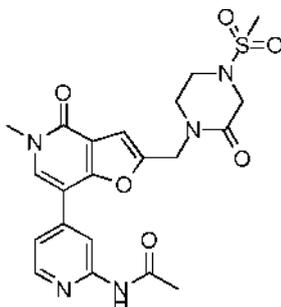
Se disolvió *N*-(4-(2-(clorometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 82, 50 mg, 0,151 mmol) en DMF (5 ml), se añadió carbonato potásico (62,5 mg, 0,452 mmol), seguido de 1-metilpiperazin-2-ona (17,20 mg, 0,151 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con una mezcla de metanol (3 ml) y DCM (15 ml), la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío y el residuo se purificó por MDAP para dar *N*-(4-(5-metil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (25 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 40,5 %). CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,58 min, MH⁺ 410.

Ejemplo 108: (*S*)-*N*-(4-(5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida.



El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(4-(2-(Clorometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 82) y (*S*)-2-metil-1-(metilsulfonil)piperazina de una manera similar a la que se describe para el Ejemplo 107. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,68 min, MH⁺ 474.

Ejemplo 109: *N*-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida.



Se disolvió 4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona (193 mg, 1,085 mmol) en DMF (3 ml), se añadió NaH (43,4 mg, 60 % p/p, 1,085 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min, después se añadió a una solución de *N*-(4-(2-(clorometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (para una preparación, véase el Intermedio 82, 180 mg, 0,543 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h, después se inactivó mediante la adición de ácido acético (2 gotas) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por MDAP para dar el compuesto del título, *N*-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (15 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 5,84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 10,56 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,20 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 6,94 (1H, s), 4,72 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,61 (3H, s), 3,57 (2H, m), 3,48 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,13 (3H, s). CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,60 min, MH⁺ 474.

También se obtuvo un subproducto, *N*-(4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (18 mg, rendimiento del 7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm

10,55 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,46 (1H, dd), 4,02 (3H, m), 3,61 (3H, m), 3,59 (3H, s), 3,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,13 (3H, s). CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,65 min, MH⁺ 474.

También se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I):

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
110		<i>N</i>-(4-(2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida
111		<i>N</i>-(4-(5-metil-4-oxo-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida
112		<i>N</i>-(4-(5-metil-4-oxo-2-(piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida
113		<i>N</i>-(4-(5-metil-4-oxo-2-((3-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida
114		<i>(R)</i>-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida

Procedimientos de ensayo biológico

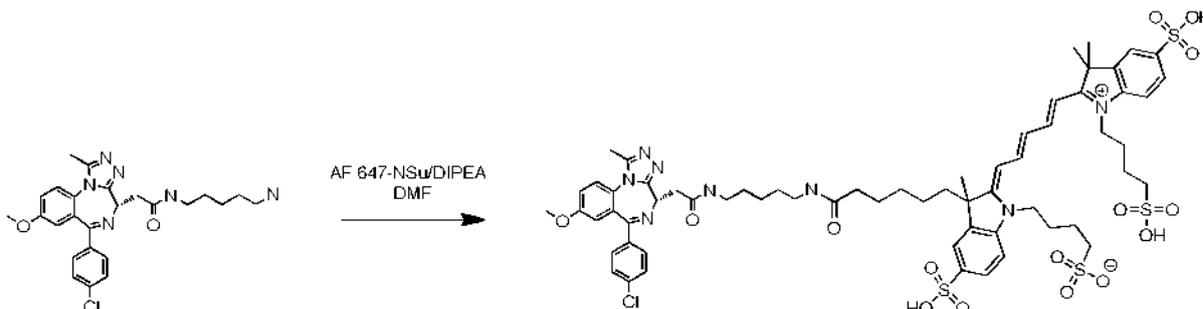
- 5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden analizar en uno o más de los siguientes ensayos:

Ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET)

La unión se evaluó usando un ensayo de unión de transferencia de energía por resonancia fluorescente resuelta en el tiempo. Esto utiliza un marcador de purificación de 6 His en el extremo N de las proteínas como un epítipo para

un anticuerpo anti-6 His marcado con quelato de europio (PerkinElmer AD0111), lo que permite la unión del europio a las proteínas que actúa como el fluoróforo donante. Una molécula pequeña, un aglutinante de alta afinidad de los bromodominios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se ha marcado con Alexa Fluor647 (Compuesto de Referencia X) y esto actúa como el aceptor en el par de FRET.

5 **Compuesto de referencia X: 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamido)pentil)amino)-6-oxohexil)-2-((2E,4E)-5-(3,3-dimetil-5-sulfo-1-(4-sulfobutil)-3H-indol-1-ilo-2-il)penta-2,4-dien-1-iliden)-3-metil-5-sulfoindolin-1-il)butano-1-sulfonato)**



10 A una solución de N- (5-aminopentil) -2 - ((4S) -6- (4-clorofenil) -8-metoxi-1-metil-4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) acetamida (para una preparación véase el compuesto de referencia J, documento WO2011/054848A1, se añadieron 1,7 mg, 3,53 μ mol) en DMF (40 μ l) a una solución de AlexaFluor647-ONSu (2,16 mg, 1,966 μ mol) también en DMF (100 μ l). La mezcla se basificó con DIPEA (1 μ l, 5,73 μ mol) y se agitó durante la noche en un mezclador vortex.

15 La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El sólido se disolvió en acetonitrilo/agua/ácido acético (5/4/1, <1 ml), se filtró y se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con el siguiente gradiente (A = 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua, B= 0,1 % de TFA/90 % de acetonitrilo/10 % de agua): Caudal = 10 ml/min; AU = 20/10 (214 nm):

5-35 %, t= 0 min: B = 5 %. t= 10 min: B = 5 %. t= 100 min: B = 35 %. t= 115 min: B = 100 % (grad. de sep.: 0,33 %/min)

20 El componente principal se eluyó en el intervalo de 26-28 % de B pero parecía estar compuesto por dos picos. La fracción media (F1.26) que debe contener "ambos" componentes se analizó mediante HPLC analítica (Spherisorb ODS2, 1 a 35 % durante 60 min): un componente único eluyendo a 28 % de B. Las fracciones F1.25/26 y 27 se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se transfirieron con DMF, se evaporaron a sequedad, se trituraron con éter seco y el sólido azul se secó durante la noche a <0,2 mbar: 1,54 mg.

25 HPLC analítica (Spherisorb ODS2, 1 a 35 % de B en 60 min): MSM10520-1: [M⁺H]⁺ (obs): 661,8/-correspondiente con M-29. Esto equivale a [(M⁺2H)/2]⁺ para una masa calculada de 1320,984 que es M-29. Esto se produce de forma estándar con el colorante Alexa Fluor 647 y representa una pérdida teórica de dos grupos metileno en las condiciones del espectrómetro de masas.

30 **Principio del ensayo:** En ausencia de un compuesto competidor, la excitación del europio hace que el donante emita a λ 618nm, lo que excita el compuesto de unión a bromodominio marcado con Alexa, lo que conduce a una transferencia de energía incrementada que es mensurable a λ 647nm. En presencia de una concentración suficiente de un compuesto que puede unirse a estas proteínas, la interacción se interrumpe conduciendo a una caída cuantificable en la transferencia de energía de resonancia fluorescente.

35 La unión de los compuestos de fórmula (I) a bromodominios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se evaluó usando proteínas mutadas para detectar la unión diferencial al dominio de unión 1 (BD1) o al dominio de unión 2 (BD2) en el bromodominio. Estas mutaciones de residuos individuales en el bolsillo de unión de acetil-lisina reducen en gran medida la afinidad del fluoroligando (Compuesto de Referencia X) para el dominio mutado (> 1000 veces selectivo para el dominio no mutado). Por lo tanto, en las condiciones finales del ensayo, no se puede detectar la unión del fluoroligando al dominio mutado y posteriormente el ensayo es adecuado para determinar la unión de compuestos al bromodominio único no mutado.

45 **Producción de proteínas:** Los bromodominios humanos recombinantes [(BRD2 (1-473) (Y113A) y (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) y (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) y (Y390A) y BRDT (1-397) (Y66A) y (Y309A)] se expresaron en células de *E. coli* (en el vector pET15b para BRD2/3/4 y en el vector pET28a para BRDT) con un marcador de 6-His en el N-terminal. El sedimento de bromodominio marcado on His se resuspendió en HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 300 mM, imidazol 10 mM y cóctel inhibidor de proteasa 1 μ l/ml y se extrajo de las células de *E. coli* usando sonicación y se purificó usando una columna de alto rendimiento de sefarosa de níquel, las proteínas se lavaron y luego se eluyeron con un gradiente lineal de 0-500 mM de imidazol con tampón 50 mM de HEPES (pH 7,5), NaCl 150 mM, imidazol 500 mM más de 20 volúmenes de columna. La purificación final se completó con una columna de exclusión por

tamaño de grado prep. Superdex 200. La proteína purificada se almacenó a -80 °C en HEPES 20 mM, pH 7,5 y NaCl 100 mM. La identidad de la proteína se confirmó mediante huella dactilar de la masa peptídica y predijo el peso molecular confirmado por espectrometría de masas.

- 5 Protocolo para el bromodominio BRD2, 3, 4 y T, Ensayos de mutantes BD1 + BD2: Todos los componentes del ensayo se disolvieron en composición tampón de HEPES 50 mM pH 7,4, NaCl 50 mM, 5 % de glicerol, DTT 1 mM y CHAPS 1 mM. La concentración final de proteínas de bromodominio fue 10 nM y el ligando Alexa Fluor647 estaba en Kd. Estos componentes se mezclaron previamente y se añadieron 5 µl de esta mezcla de reacción a todos los pocillos que contenían 50 nl de diversas concentraciones de compuesto de prueba o vehículo DMSO (DMSO al 0,5 % final) en placas de microtitulación de color negro de bajo volumen Greiner 384 y se incubaron en la oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 5µl de mezcla de detección que contiene concentración final 1,5 nM de quelato de europio anti - 6His a todos los pocillos y se realizó una incubación en oscuridad adicional de al menos 30 minutos. Las placas se leyeron luego en el lector de placas Envision, (λex = 317 nm, donante λem = 615 nm; aceptor λem = 665 nm; Dichroic LANCE dual). Las mediciones de intensidad fluorescente resueltas en el tiempo se realizaron en ambas longitudes de onda de emisión y se calculó la relación de aceptor/donante y se utilizó para el análisis de datos. Todos los datos se normalizaron a la media de 16 controles de control de inhibidor (Ejemplo 11 de WO 2011/054846A1) y 16 de control bajo (DMSO) en cada placa. Luego se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))^{-1}$$

Cuando 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente de Hill, 'c' es la pIC50 y 'd' es el máximo.

- 20 Los ejemplos 1-81b se ensayaron cada uno en al menos uno de los ensayos BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT, los ensayos de BD1 o BD2 descritos anteriormente y se encontró que tenían un pIC50 ≥ 5,0 en al menos un ensayo.

Se descubrió que los ejemplos 1-7, 9-15, 20-81b, 82, 83, 85-89, 94-96, 98, 100-104, 106, 108 y 109 tenían un pIC₅₀ ≥ 6,0 en el ensayo BRD4 BD1.

- 25 Se descubrió que los ejemplos 1-4, 7, 10, 12, 14, 15, 21, 21a, 21b and 23-27, 30-32 y 34-44, 46-50, 52, 54-62, 64-74, 76, 78, 80-81b, 82, 87, 96, 100, 102 y 108 tenían un nplC₅₀ ≥ 7,0 en el ensayo BRD4 BD1.

Se encontró que los ejemplos 32, 35, 61 y 67 tenían un pIC50 ≥ 8.0 en el ensayo BRD4 BD1.

Cálculo de selectividad para BRD4 BD1 sobre BRD4 BD2

La selectividad para BRD4 BD1 sobre BRD4 BD2 se calculó de la siguiente manera:

$$\text{Selectividad} = \text{BRD4 BD1 pIC}_{50} - \text{BRD4 BD2 pIC}_{50}$$

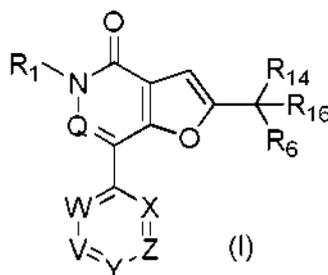
- 30 Los valores de pIC₅₀ se expresan como unidades log₁₀.

Se encontró que los ejemplos 1-7, 9-16, 20-81b y 82-109 tenían una selectividad para BRD4 BD1 sobre BRD4 BD2 de ≥ 1 unidad log en los ensayos de TR-FRET descritos anteriormente, por lo tanto son al menos 10 veces más selectivos para BRD4 BD1 sobre BRD4 BD2.

- 35 Se descubrió que los ejemplos 1-4, 7, 10, 12, 14, 15, 21, 21a, 21b, 23-28, 30-32, 34-44, 46, 48-52, 54, 56-67, 69, 70, 72-75, 77, 78, 80-81b, 82, 87, 96, 98, 100-103 and 108 tenían una selectividad por BRD4 BD1 sobre BRD4 BD2 de ≥ 2 unidades log en los ensayos TF-FRET descritos anteriormente, por lo tanto son al menos 100 veces más selectivos para BRD4 BD1 sobre BRD4 BD2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

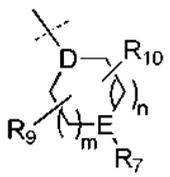


en la que:

- 5 V es N o C-R₂
 W es N o C-R₈;
 X es N, CH o C(CH₃);
 Y es N o C-R₅;
 Z es N o C-R₁₅;
 Q es N o CH;
 R₁ es alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ deuterado;
 R₂, cuando está presente, es H, OH, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -NH₂, -Oalquilo C₁₋₄, -NHC(O)H, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)alquilen C₁₋₄NH₂, -N(CH₃)C(O)NH₂, -N(CH₃)C(O)alquilen C₁₋₄NH₂, -NHalquilen C₂₋₄OCH₃, -N(CH₃)alquilen C₂₋₄OCH₃, -Oalquilen C₂₋₄OCH₃, -Oalquilen C₂₋₄OH o
 10 R₂ es un grupo seleccionado entre -G-CH₂CH(R₃)(R₄), -G-CH(R₃)(R₄) y -G-R₃ en los que

G es NH, N(CH₃), O, C(O)NH o NHC(O);
 R₃ es fenilo, piridinilo, cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclo opcionalmente sustituido con =O; y
 R₄ es H o alquilo C₁₋₄;

- 20 R₅, cuando está presente, es H, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, CN, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -CH₂NH₂, -OCF₃, -SO₂CH₃, -C(O)NHalquilo C₁₋₄ o -CO₂H;
 R₆ es -NR₁₁R₁₂ o un grupo



- D es CH o N;
 E es N, O, CH o SO₂;
 25 R₇, cuando está presente, es H, OH, alquilo C₁₋₄, -NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₄, -SO₂fenilo, -SO₂bencilo, -SO₂N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -C(O)alquilo C₁₋₄, -C(O)fenilo;
 R₈, cuando está presente, es H, alquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, CN, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -Oalquilen C₂₋₄Oalquilo C₁₋₄, -OCF₃, -Oalquilen C₁₋₄F, -Oalquilen C₁₋₄CHF₂, -Oalquilen C₂₋₄OH, -Ofenilo, -Oalquilenfenilo C₁₋₄, -NHcicloalquilo C₃₋₇, -NHalquilen C₁₋₄cicloalquilo C₃₋₇, -Ocicloalquilo C₃₋₇, -Oalquilen C₁₋₄cicloalquilo C₃₋₇, -NHheterociclo C₄₋₆-NHalquilen C₁₋₄heterociclo C₄₋₆, -Oheterociclo C₄₋₆ o -Oalquilen C₁₋₄heterociclo C₄₋₆ en el que el cicloalquilo C₃₋₇ o el heterociclo C₄₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, oxo, alquilo C₁₋₄ y -NH₂; o
 30 R₈ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo opcionalmente sustituido con oxo;
 35 R₉ es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -CO₂CH₃, -CF₃, halo, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -C(O)NHCH₃, -C(O)NH(CH₃)₂, -CH₂Oalquilo C₁₋₄ o -CH₂OCH₂cicloalquilo C₃₋₇;
 R₁₀ es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -CO₂CH₃, -CF₃, halo, OH, -Oalquilo C₁₋₄ u oxo;
 R₁₁ es H, alquilo C₁₋₄ o SO₂CH₃;
 R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₂₋₄NHR₁₃, SO₂CH₃, un heterociclo o un heterociclo que comprende SO₂;
 40 R₁₃ es H o SO₂CH₃;
 R₁₄ es H o alquilo C₁₋₄;
 R₁₅ es H, alquilo C₁₋₄ o NHC(O)alquilo C₁₋₄;
 R₁₆ es H o alquilo C₁₋₄; y
 n y m son cada una un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; sujeto a la condición de
 45 que no más de 2 de V, W, X, Y y Z sean N; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en el que V es C-R₂ y W es C-R₈.

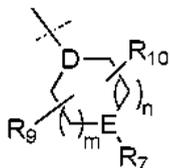
3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R₈ es H, OH, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH(CH₃)OCH₃, -OCH(CH₃)CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂OH, -NHCH₂ciclopropilo, -Oxiciclopropilo, -OCH₂ciclopropilo, -Otetrahidrofuranoilo, -Ooxetanilo, -OCH₂tetrahidrofuranoilo, -OCH₂oxetanilo o -OCH₂CH₂pirrolidinilo, en el que el cicloalquilo C₃₋₇ o el heterociclo C₄₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y oxo.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que X es CH; Y es N; Z es CH; y Q es CH.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que R₁ es metilo.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que R₂ es H, -Oalquilo C₁₋₄, -NHC(O)alquilo C₁₋₄ o -N(CH₃)C(O)alquilo C₁₋₄.

7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que R₆ es un grupo



8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 7 en el que D es N y E es N, O o CH.

9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R₇ es -SO₂CH₃.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 7-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-5-metil-2-[[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]metil]furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 7-(3-(bencilamino)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 7-(4-(aminometil)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(morfolinometil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-feniletotoxi)piridin-3-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((1-feniletil)amino)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((1-feniletil)amino)fenil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 N-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 N-(4-(2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
 2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-(morfolinometil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (S)-5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 (R)-5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

- (*R*)-7-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
- 5 (*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)propionamida;
- (*R*)-7-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 10 (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 2-((1,1-dioxodiotiomorfolino)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona;
- 15 (*R*)-*N*-metil-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 20 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona;
- 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((piridin-2-il)metil)amino)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 25 *N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- (*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- (*S*)-*N*-(4-(5-metil-2-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- 30 *N*-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- (*R*)-*N*-(5-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-3-il)acetamida;
- 7-(3-(ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-(ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 35 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*R*)-oxetan-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((*S*)-oxetan-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 40 (*R*)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- cloridrato de 5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 45 (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-3-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- cloridrato de 2-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 50 *N*-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)fenil)acetamida;
- (*R*)-7-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(3-((piridin-2-il)metil)amino)fenil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 55 (*R*)-7-(3-etoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- N*-(3-(2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)fenil)picolmammida;
- (*R*)-*N*-(6-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 60 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- cloridrato de 5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3-((piridin-2-il)metil)amino)fenil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-isopropoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-hidroxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 65 7-(3-(2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

- (*R*)-*N*-(4-(5-(²H₃))metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5 (*R*)-5-amino-*N*-(3-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)fenil)pentanamida;
- N*-(4-(5-metil-2-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- (*R*)-7-(3-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 10 ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)benzoico;
- 3-(ciclopropilmetoxi)-*N*-etil-4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)benzamida;
- 15 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 20 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((3-oxopiperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-(2-fluoroetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-(3-ciclopropoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 25 (*R*)-7-(3-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 30 7-(3-(2-metoxipropoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 7-(3-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)-5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 35 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((*S*)-tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona; y
- 40 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((*R*)-tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-((5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- 45 *N*-(4-(5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(2-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- 50 *N*-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonamido)piperidin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- (*S*)-*N*-(4-(2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-(piperazin-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(2-((4-etil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- 55 *N*-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-3-il)amino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- 60 *N*-(4-(2-((2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(5-metil-2-((4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- 65 *N*-(4-(5-metil-2-((7-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-

- il)acetamida;
N-(4-(2-((1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((3-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
5 *N*-(4-(2-((4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-(morfolinometil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
10 (S)-*N*-(4-(5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
15 *N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-(pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida
N-(4-(5-metil-4-oxo-2-(piperidin-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
N-(4-(5-metil-4-oxo-2-((3-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
(R)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((R)-oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en terapia.
14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en el tratamiento de una afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica.
- 30 15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en el tratamiento de cáncer.