

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 542**

51 Int. Cl.:

A01N 55/08 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2012 PCT/US2012/051349**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13025992**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2012 E 12824599 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2744342**

54 Título: **Procedimientos terapéuticos**

30 Prioridad:

17.08.2011 US 201161524429 P
24.08.2011 US 201161526787 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2019

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
251 Little Falls Drive
Wilmington, DE 19808, US

72 Inventor/es:

WALKER, JILL;
VOITENLEITNER, CHRISTIAN;
PEAT, ANDY y
SHOTWELL, BRAD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 735 542 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

Procedimientos terapéuticos

5 **Campo de la invención**

La presente descripción divulga procedimientos para el tratamiento de infecciones virales mediadas por un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* tal como el virus de la Hepatitis C (VHC), y composiciones para dicho tratamiento, y más particularmente a procedimientos para el tratamiento de la Hepatitis C en sujetos que necesitan dicho tratamiento que comprende administrar un inhibidor de la benzofurano NS5B polimerasa descrito en el presente documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos y a composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la benzofurano NS5B polimerasa descrito en el presente documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos.

15 **Antecedentes de la invención**

La infección crónica con el VHC es un problema de salud importante asociado con un mayor riesgo de enfermedad hepática crónica, cirrosis, carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática. El VHC es un miembro de los *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae* de virus de ARN que afectan a animales y humanos. El genoma es una única hebra de ARN de ~ 9,6 kilobases, y consta de un marco de lectura abierto que codifica una poliproteína de ~3000 aminoácidos flanqueados por regiones no traducidas en los extremos 5' y 3' (5'-UTR y 3'-UTR). La poliproteína sirve como el precursor de al menos 10 proteínas virales separadas críticas para la replicación y el ensamblaje de partículas virales de la progenie. La organización de proteínas estructurales y no estructurales en la poliproteína del VHC es la siguiente: C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b. Debido a que el ciclo replicativo del VHC no implica ningún compuesto intermedio de ADN y el virus no está integrado en el genoma del huésped, la infección por el VHC puede ser curada teóricamente. Si bien la patología de la infección por el VHC afecta principalmente al hígado, el virus se encuentra en otros tipos de células en el cuerpo, incluidos los linfocitos de sangre periférica.

El VHC es el principal agente causal de la hepatitis posterior a una transfusión y de la esporádica. La infección por el VHC es insidiosa en una alta proporción de portadores infectados crónicamente (e infecciosos) que pueden no experimentar síntomas clínicos durante muchos años. Se estima que 170 millones de portadores crónicos en todo el mundo corren el riesgo de desarrollar una enfermedad hepática. Véase, por ejemplo, Szabo, et al., *Pathol. Oncol. Res.* 2003, 9:215-221, y Hoofnagle JH, *Hepatology* 1997, 26: 15S-20S. Solo en los Estados Unidos, 2,7 millones están infectados crónicamente con el VHC, y el número de muertes relacionadas con el VHC en el 2000 se estimó entre 8,000 y 10,000, un número que se espera que aumente significativamente en los próximos años.

Históricamente, el tratamiento estándar para el VHC crónico fue interferón alfa (IFN-alfa), en particular, interferón pegilado (PEG-IFN) alfa, en combinación con ribavirina, que requirió de seis a doce meses de tratamiento. Este régimen de combinación incluyó 48 inyecciones semanales de interferón y dosis diarias de ribavirina por vía oral a los pacientes con VHC infectados con el virus del genotipo 1,

El IFN-alfa pertenece a una familia de pequeñas proteínas naturales con efectos biológicos característicos tales como actividad antiviral, inmunorreguladora y antitumoral. Los interferones son producidos y secretados por la mayoría de las células nucleadas animales en respuesta a varias enfermedades, en particular infecciones virales. El IFN-alfa es un importante regulador del crecimiento y la diferenciación que afecta la comunicación celular y el control inmunológico. El tratamiento del VHC con interferón se ha asociado frecuentemente con efectos secundarios adversos como fatiga, fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias, alopecia leve, efectos psiquiátricos y trastornos asociados, fenómenos autoinmunes y trastornos asociados y disfunción tiroidea.

La ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), aumenta la eficacia de IFN-alfa en el tratamiento del VHC. A pesar de la introducción de ribavirina, más del 50% de los pacientes no eliminan el virus con la terapia estándar actual de interferón alfa (IFN) y ribavirina. Además, varios pacientes aún tienen efectos secundarios significativos relacionados con la ribavirina. La ribavirina causa hemólisis significativa en el 10-20% de los pacientes tratados con las dosis recomendadas actualmente, y el fármaco es tanto teratogénico como embriotóxico.

Se están buscando una serie de enfoques adicionales para combatir el virus. Estos incluyen, por ejemplo, la aplicación de oligonucleótidos antisentido o ribozimas para inhibir la replicación del VHC. Además, los compuestos de bajo peso molecular que inhiben directamente las proteínas del VHC e interfieren con la replicación viral se consideran estrategias atractivas para controlar la infección por el VHC. Entre las dianas virales, la proteasa/NS3 helicasa/4A, la ARN polimerasa dependiente de ARN de NS5B y la proteína NS5A no estructural, se consideran las dianas virales de VHC más prometedoras para nuevos fármacos. De hecho, los compuestos que se dice que son útiles para tratar las infecciones por el VHC se describen, por ejemplo, en los documentos WO2005/051318 (Chunduru, et al.) y WO2009/023179 (Schmitz, et al.). Estas referencias describen procedimientos para preparar los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos y compuestos adicionales, y procedimientos para tratar el VHC. Otros compuestos útiles para tratar infecciones por el

VHC se describen en los documentos US2009/208449, WO2009/137500 y Howe et al.; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52, 2008, 3327-3338,

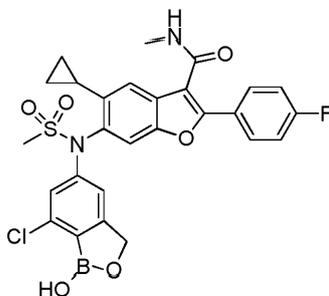
5 Recientemente, se han aprobado dos fármacos terapéuticos contra el VHC en los EE. UU.; cada uno utilizado como terapias de combinación de 3 vías junto con interferón pegilado y ribavirina. Estos son los inhibidores de la NS3/4A proteasa de Vertex y Johnson y Johnson, Incivek® (telaprevir) y de Merck, Victrelis® (boceprevir). El régimen de tratamiento de 2 vías más antiguo para el VHC con interferón pegilado y ribavirina solo curó aproximadamente al 40% de los pacientes infectados con el genotipo 1, Agregar Victrelis® a ese régimen acorta la duración del tratamiento para algunos y mejora las tasas de curación a más del 60%. Del mismo modo, la adición de Incivek® a ese régimen acorta el tratamiento y aumenta las tasas de curación hasta en un 80%. Desafortunadamente, ni Victrelis® ni Incivek® pueden usarse solos sin incluir también el régimen de interferón pegilado y ribavirina, que trae consigo sus perfiles de efectos secundarios desfavorables concomitantes. Estos inhibidores de la proteasa también están asociados con efectos secundarios adicionales, como erupción y aumento de la neutropenia. Tales fármacos de agente activo único también aumentan el riesgo de seleccionar mutaciones particulares del VHC en el cuerpo del paciente, que son resistentes a estos inhibidores de la proteasa.

Incluso con estas mejoras recientes, una fracción sustancial de los pacientes no responde con una reducción sostenida de la carga viral y existe una clara necesidad de una terapia antiviral más eficaz de la infección por el VHC. Por lo tanto, lo que se necesita es una estrategia de terapia de combinación para combatir el virus del VHC sin tener que incluir el interferón pegilado problemático y las terapias con ribavirina. Las terapias de combinación múltiple que incluyen antivirales de acción directa (AAD) dirigidos a más de un tipo particular de proteína del VHC podrían reducir la incidencia de los efectos secundarios. Igualmente importante, los AAD podrían reducir la capacidad del virus para mutar dentro del cuerpo del paciente, lo que puede llevar a un resurgimiento del título viral del VHC.

25 En vista del nivel epidémico mundial de VHC, las limitadas opciones de tratamiento disponibles y la necesidad de ampliar el acceso a todos los regímenes orales de AAD, existe una necesidad cada vez mayor de nuevos fármacos eficaces para tratar las infecciones crónicas por VHC.

30 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida:



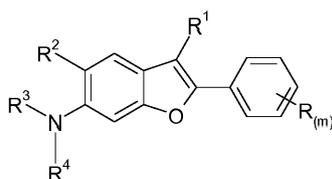
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 De acuerdo con una realización de la presente invención, se describe un procedimiento para el tratamiento de la Hepatitis C en un ser humano que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (II) o (IIB) descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos contra la Hepatitis C.

45 Los compuestos de Fórmulas (II) y (IIB), en los que el anillo que contiene boro está directamente unido a la sulfonamida, demuestran una mayor estabilidad metabólica en comparación con los compuestos del documento PCT/US2011/024822 (WO2011/103063) y el documento PCT/US2011/024824 (WO2012/067663) en el que el anillo que contiene boro está enlazado a través de un enlazador alqueno.

50 Descripción detallada de realizaciones representativas

La presente descripción divulga un procedimiento de tratamiento del virus de la Hepatitis C (VHC) en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (II):



(II)

en el que:

- 5 R se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, -CN, -CF₃, -O-arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno, y -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno;

R¹ es -C(O)OH, -C(O)NHR⁵ o heterociclilo;

R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, o -OR⁶;

10 R³ es -S(O)₂R⁷ o -C(O)R⁷;

R⁴ es

15 (a) heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹), XB(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²) o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆, y heterociclilo;

20 (b) arilo C₆₋₁₀ sustituido con B(R⁸)(R⁹), XB(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²) o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆, y heterociclilo; o

25 (c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆, y heterociclilo;

30 Het es un sistema de anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier de cuyos anillos está saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede ser opcionalmente benzofusionado si es monocíclico o que puede estar opcionalmente fusionado a espiro y en el que cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o -OR⁶;

R⁶ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

35 R⁷ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo o aminoalquilo;

R⁸, R⁹ y R¹² son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi o aminoalquilo; o R⁸ y R⁹ o R⁸, R⁹ y R¹² junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser N u O; dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, aminoalquilo, amino, oxo, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹) y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), y N(R¹⁰)(R¹¹);

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹³ es alcoxi;

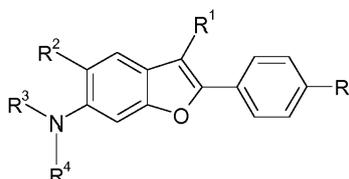
45 X es alquileno u -O-alquileno, en el que el alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ y cicloalquilo C₃₋₆;

m es 1, 2 o 3;

50 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del VHC, un inhibidor de la NS5B polimerasa del VHC, un inhibidor de la entrada del VHC, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del VHC, un inhibidor microsomal de la proteína de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la α-glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido.

55

La presente descripción divulga además un procedimiento de tratamiento del virus de la Hepatitis C (VHC) en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (IIB):



(IIB)

5

en el que:

- 10 R es F o Cl;
 R¹ es -C(O)NHR⁵;
 R² es cicloalquilo C₃₋₆;
 R³ es -S(O)₂R⁷;
 R⁴ es

- 15 (a) heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹) o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo;
 20 (b) arilo C₆₋₁₀ sustituido con B(R⁸)(R⁹), o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo; o
 (c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo;

25 Het es un sistema anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier de cuyos anillos está saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede ser opcionalmente benzofusionado si es monocíclico o que puede estar opcionalmente fusionado a espiro y en el que cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

30 R⁵ es alquilo C₁₋₆;

35 R⁶ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo o aminoalquilo;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi o aminoalquilo; o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y, opcionalmente, uno o más heteroátomos que pueden ser N u O; dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, aminoalquilo, amino, oxo, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹) y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), y N(R¹⁰)(R¹¹);

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

45 R¹³ es alcoxi;

X es alquileno u -O-alquileno, en el que el alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ y cicloalquilo C₃₋₆; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS4B del VHC, factor, un inhibidor de la NS5B polimerasa del VHC, un inhibidor de la entrada del VHC, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomales, un inhibidor de la α-glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido.

55

A lo largo de esta solicitud, se hacen referencias a diversas realizaciones relacionadas con compuestos, composiciones y procedimientos. Las diversas realizaciones descritas pretenden proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. En esta especificación y

en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados.

- 5 El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, y n-hexilo.
- 10 Como se usa en este documento, el término "alquileo" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene preferiblemente de uno a seis átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos de "alquileo" como se usa en este documento incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno y similares.
- 15 El término "alcoxi" se refiere a un radical alquilo que contiene el número especificado de átomos de carbono unidos a través de un átomo de enlace de oxígeno. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 6 átomos de carbono unidos a través de un átomo de enlace a oxígeno. Los ejemplos de "alcoxi" tal como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, prop-1-oxi, prop-2-oxi, but-1-oxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi.
- 20 El término "halógeno" o "halo" se refiere a un átomo de flúor (flúor, F), cloro (cloro, Cl), bromo (bromo, Br) o yodo (yodo, I).
- 25 Los términos "hidroxi" o "hidroxilo" se refieren a un radical o sustituyente de la fórmula OH.
- El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (a menos que se especifique lo contrario). Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 30 El término "arilo" se refiere a una fracción aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número especificado de átomos de carbono, particularmente de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" también incluye cada posible isómero posicional de un radical hidrocarbonado aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo.
- 35 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo o fracción que comprende un radical monocíclico o bicíclico aromático monovalente, que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Este término también abarca compuestos arilo heterocíclicos bicíclicos que contienen una fracción de anillo arilo fusionada con una fracción de anillo heterocicloalquilo, que contiene de 5 a 10 átomos por anillo, incluidos 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, dihydroindolilo, benzimidazolilo, dihydrobenzimidazolilo, benzoxazolilo, dihydrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihydrobenzoisotiazolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo. Todos los isómeros de los grupos heteroarilo anteriores están dentro del alcance de esta invención. Cada grupo heteroarilo puede unirse a cualquier de carbono del anillo o puede unirse a través de nitrógeno cuando el nitrógeno es parte de un anillo de 5 miembros.
- 40 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo o fracción que comprende un radical monocíclico o bicíclico aromático monovalente, que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Este término también abarca compuestos arilo heterocíclicos bicíclicos que contienen una fracción de anillo arilo fusionada con una fracción de anillo heterocicloalquilo, que contiene de 5 a 10 átomos por anillo, incluidos 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo.
- 45 En general, los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de esta invención son grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros y/o 6 miembros. Los grupos heteroarilo seleccionados de 5 miembros contienen un heteroátomo en el anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre y, opcionalmente, contienen 1, 2 o 3 átomos adicionales de nitrógeno por anillo. Los grupos heteroarilo seleccionados de 6 miembros contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de nitrógeno por anillo. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilopiridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo.
- 50 El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como N(O){N⁺-O} y azufre, tal como S(O) y S(O)₂ y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.
- 55 El término "heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros que está saturado, parcialmente saturado o insaturado. Cada heterociclilo consiste en uno o más átomos de carbono y uno o más
- 60

átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. El heterociclilo puede unirse a cualquier átomo de carbono o nitrógeno, siempre que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. Cuando el heterociclilo tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden unirse a cualquier átomo en el anillo, siempre que resulte una estructura química estable. El heterociclilo preferido es imidazolilo.

5 La presente descripción divulga un procedimiento para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C (VHC) en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (II) o (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos: un inhibidor de NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del VHC, un inhibidor de la NS5B polimerasa del VHC y un inhibidor de la entrada del VHC, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC (IRES), un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal (MTP), un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido, que se administra en cantidades efectivas como se conoce en la técnica.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de la NS3/4A proteasa del VHC incluyen boceprevir (tal como Victrelis^{MR}), telaprevir (tal como Incivek^{MR}), simeprevir (también conocido como TMC-435350), danoprevir (también conocido como RG7227 o ITMN-191), BI-201335, narlaprevir (también conocido como SCH 900518), vaniprevir (también conocido como MK-7009), asunaprevir (también conocido como BMS-650032), GS 9256, GS 9451, ACH-0141625, VX-985, ABT- 450, PHX1766, IDX320, MK-5172, GNS-227, AVL-192, ACH-2684 y ACH-1095,

Los ejemplos de inhibidores adecuados del factor de replicación de NS4B del VHC incluyen clemizol.

25 Los ejemplos de inhibidores adecuados del factor de replicación de NS5A del VHC incluyen ABT-267, BMS-790052, BMS-824393, BMS-766, AZD7295, CF102, GS 5885, PPI-461, PPI-1301, PPI-437, PPI-668, PPI-833, ACH-2928, EDP-239, IDX380 e IDX719.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de la NS5B polimerasa del VHC incluyen hemisuccinato de sodio de silibinina, tegobuvir (también conocido como GS-9190), filibuvir (también conocido como PF-00868554), VX-222, VX-759, ANA598, BMS-791325, AB-333, ABT-072, BI 207127, IDX375, mericitabina (también conocida como RG7128), RG7348 (también conocida como MB-11362), RG7432, PSI-7977, PSI-7851, PSI-352938, PSI-661, TMC 649128, IDX184, INX-08189, JTK-853, VCH-916, BILB 1941, GS-6620 y GS-9669.

35 Los ejemplos de inhibidores adecuados de entrada del VHC incluyen PRO-206, ITX-5061, ITX4520, REP 9C, SP-30 y JTK-652,

Los ejemplos de inhibidores adecuados de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal (MTP) incluyen BMS-201038 y CP-346086,

40 Los ejemplos de inhibidores adecuados de α -glucosidasa incluyen celgosovir (también conocido como MX-3253 o MBI-3253) y castanospermina.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de caspasa incluyen IDN-6556.

45 Los ejemplos de inhibidores adecuados de ciclofilina incluyen alisporivir (también conocido como DEBIO-025), NIM811 (también conocido como ciclosporina N-metil-4-isoleucina) y SCY-635 (también conocido como [(R)-2-(N,N-dimetilamino)etiltilio-Sar]³-[4'-hidroxi-MeLeu]⁴-ciclosporina A).

50 Los ejemplos de inmunomoduladores adecuados incluyen Alloferon, IMN-6001, NOV-205, ME-3738, interleuquina-7 (tal como CYT 107), ANA-773, IMO-2125 y GS 9620.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de la vía metabólica incluyen ritonavir (tal como Norvir®).

55 Los ejemplos de interferones adecuados incluyen interferón alfa-2a (tal como Roferon-A®, Veldona® o LBSI5535), peginterferón alfa-2a (tal como Pegasys®), interferón alfa-2b (tal como Intron A® o Locteron®), peginterferón alfa-2b (tal como PEG Intron® o P1101), análogos del interferón alfa-2b (tal como Hanferon^{MR}), interferón alfa-2b XL, interferón alfacon-1 (tal como Infergen®), interferón alfa-n1 (tal como Wellferon®), interferón omega (tal como Biomed 510), interferón del HDV, peginterferón beta (tal como TRK-560), peginterferón lambda (tal como BMS-914143) e interferón-alfa5,

60 Los ejemplos de análogos de nucleósidos adecuados incluyen ribavirina (tal como Copegus®, Ravanex®, Rebetol®, RibaPak^{MR}, Ribasphere®, Vilona® y Virazole®), taribavirina (también conocida como viramidina) e isatoribina (también conocida como ANA245) y sus profármacos ANA971 y ANA975,

65

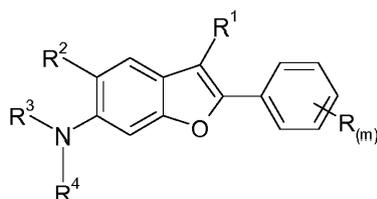
Los ejemplos adicionales incluyen, entre otros, ALS-2200, ALS-2158, PPI-383, PPI-393, PPI-461, PPI-668 y el oligo antisentido llamado mir-122,

5 Cuando un compuesto de Fórmula (II) o (IIB), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se usa en combinación con un segundo agente terapéutico contra la Hepatitis, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para su uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y la condición del paciente y, en última instancia, será a criterio del médico tratante.

10 Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente. Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero el compuesto de Fórmula (II) o (IIB) o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación puede administrarse en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

15 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II) o (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico como se describió anteriormente. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, convenientemente de la manera que se conoce para tales compuestos en la técnica.

20 La presente descripción divulga una composición que comprende administrar un compuesto de Fórmula (II):



(II)

en el que:

30 R se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, -CN, -CF₃, -O-arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno, y -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno;

R¹ es -C(O)OH, -C(O)NHR⁵ o heterociclilo;

R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, o -OR⁶;

R³ es -S(O)₂R⁷ o -C(O)R⁷;

35 R⁴ es

(a) heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹), XB(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B-(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²) o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆, y heterociclilo;

(b) arilo C₆₋₁₀ sustituido con B(R⁸)(R⁹), XB(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B-(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²) o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆, y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo;

50 Het es un sistema de anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede ser opcionalmente benzofusionado si es monocíclico o que puede estar opcionalmente fusionado a espiro y en el que cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o -OR⁶;

R⁶ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo o aminoalquilo;

R⁸, R⁹ y R¹² son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi o aminoalquilo; o R⁸ y R⁹ o R⁸, R⁹ y R¹² junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser N u O; dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, aminoalquilo, amino, oxo, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹) y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), y N(R¹⁰)(R¹¹);

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

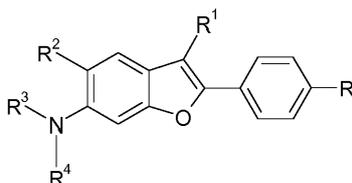
R¹³ es alcoxi;

X es alquileo u -O-alquileo, en el que el alquileo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ y cicloalquilo C₃₋₆;

m es 1, 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación del NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5B polimerasa del VHC, un inhibidor de la entrada del VHC, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica un interferón y un análogo de nucleósido.

La presente descripción divulga además una composición que comprende un compuesto de Fórmula (IIB):



(IIB)

en el que:

R es F o Cl;

R¹ es -C(O)NHR⁵;

R² es cicloalquilo C₃₋₆;

R³ es -S(O)₂R⁷;

R⁴ es

(a) heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹) o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo;

(b) arilo C₆₋₁₀ sustituido con B(R⁸)(R⁹), o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo;

Het es un sistema de anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede ser opcionalmente benzofusionado si es monocíclico o que puede estar opcionalmente fusionado a espiro y en el que cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

R⁵ es alquilo C₁₋₆;

R⁶ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

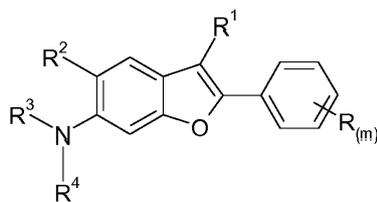
R⁷ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo o aminoalquilo;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi o aminoalquilo; o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y, opcionalmente, uno o más heteroátomos que pueden ser N u O; dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, aminoalquilo, amino, oxo, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹) y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), y N(R¹⁰)(R¹¹); R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹³ es alcoxi;

X es alquileno u -O-alquileno, en el que el alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ y cicloalquilo C₃₋₆; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación del NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del VHC, un inhibidor de la NS5B polimerasa del VHC, un inhibidor de la entrada del VHC, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α-glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido.

La presente descripción divulga además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II):



(II)

en el que:

R se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, -CN, -CF₃, -O-arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno, y -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno;

R¹ es -C(O)OH, -C(O)NHR⁵ o heterociclilo;

R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, o -OR⁶;

R³ es -S(O)₂R⁷ o -C(O)R⁷;

R⁴ es

(a) heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹), XB(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²) o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆, y heterociclilo;

(b) arilo C₆₋₁₀ sustituido con B(R⁸)(R⁹), XB(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²) o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆, y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo;

Het es un sistema de anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede ser opcionalmente benzofusionado si es monocíclico o que puede estar opcionalmente fusionado a espiro y en el que cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o -OR⁶;

R⁶ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo o aminoalquilo;

R⁸, R⁹ y R¹² son cada uno independientemente hidroxil, alcoxi o aminoalquilo; o R⁸ y R⁹ o R⁸, R⁹ y R¹² junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser N u O; dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, aminoalquilo, amino, oxo, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹) y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxil, amino, halógeno, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), y N(R¹⁰)(R¹¹);

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹³ es alcoxi;

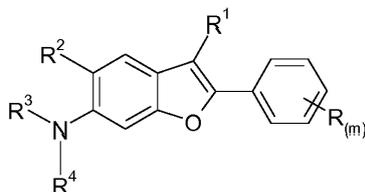
X es alquileno u -O-alquileno, en el que el alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ y cicloalquilo C₃₋₆;

m es 1, 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación del NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del VHC, un inhibidor de la NS5B polimerasa del VHC, un inhibidor de la entrada del VHC, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α-glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica un interferón y un análogo de nucleósido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción divulga además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IIB):



(II)

en el que:

R es F o Cl;

R¹ es -C(O)NHR⁵;

R² es cicloalquilo C₃₋₆;

R³ es -S(O)₂R⁷;

R⁴ es

(a) heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹) o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo;

(b) arilo C₆₋₁₀ sustituido con B(R⁸)(R⁹), o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo, aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo;

Het es un sistema de anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede ser opcionalmente benzofusionado si es monocíclico o que puede estar opcionalmente fusionado a espiro y en el que cada Het consiste en uno o más átomos de carbono y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

R⁵ es alquilo C₁₋₆;

R⁶ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo o aminoalquilo;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxi o aminoalquilo; o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y, opcionalmente, uno o más heteroátomos que pueden ser N u O; dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, aminoalquilo, amino, oxo, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹) y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), y N(R¹⁰)(R¹¹);

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹³ es alcoxi;

X es alquileo u -O-alquileo, en el que el alquileo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo aminoalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ y cicloalquilo C₃₋₆; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación del NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del VHC, un inhibidor de la NS5B polimerasa del VHC, un inhibidor de la entrada del VHC, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α-glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica un interferón y un análogo de nucleósido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que R es uno o dos halógenos.

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que R¹ es -C(O)NHR⁵.

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que R² es cicloalquilo C₃₋₆,

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que R³ es -S(O)₂R⁷ en el que R⁷ es alquilo C₁₋₆,

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente, en el que R⁴ es arilo C₆₋₁₀ sustituido con B(R⁸)(R⁹), en el que R⁸ y R⁹ son ambos hidroxilo, y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F₂ y -CF₃,

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que R⁴ es heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹), en el que R⁸ y R⁹ son ambos hidroxilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de el grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F₂ y -CF₃,

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆,

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que R⁶ es alquilo C₁₋₆,

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que R⁷ es alquilo C₁₋₆,

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que m es 1,

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente en el que X es alquileo.

La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) en el que R es halógeno; m es 1; R¹ es -C(O)NHR⁵ en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆; R² es cicloalquilo C₃₋₆; R³ es -S(O)₂R⁷ en el que R⁷ es alquilo C₁₋₆ y R⁴ es arilo C₆₋₁₀ sustituido con B(R⁸)(R⁹) o X (R⁸)(R⁹), en el que R⁸ y R⁹ son ambos hidroxilo; y en el que el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F₂ y -CF₃,

- La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) en el que R es halógeno; m es 1; R¹ es -C(O)NHR⁵ en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆; R² es cicloalquilo C₃₋₆; R³ es -S(O)₂R⁷ en el que R⁷ es alquilo C₁₋₆ y R⁴ es heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹) o X (R⁸)(R⁹), en el que R⁸ y R⁹ son ambos hidroxilo y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F₂ y -CF₃.
- La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) en el que R es halógeno; m es 1; R¹ es -C(O)NHR⁵ en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆; R² es cicloalquilo C₃₋₆; R³ -S(O)₂R⁷ en el que R⁷ es alquilo C₁₋₆, y R⁴ es Het sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN y oxo.
- La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) en el que R es halógeno; m es 1; R¹ es -C(O)NHR⁵ en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆; R² es cicloalquilo C₃₋₆; R³ -S(O)₂R⁷ en el que R⁷ es alquilo C₁₋₆, y R⁴ es Het sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y -CN.
- La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (IIB) como se describió anteriormente, en el que R⁴ es Het opcionalmente sustituido uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo y aminoalquilo,
- La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (IIB) como se describió anteriormente, en el que R⁶ es alquilo C₁₋₆.
- La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (IIB) como se describió anteriormente, en el que R⁷ es alquilo C₁₋₆.
- La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (IIB) como se describió anteriormente, en el que R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidroxilo.
- La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (IIB) como se describió anteriormente, en el que X es alquileno.
- La presente descripción divulga un compuesto de Fórmula (II) o (IIB) en el que R⁸ y R⁹ junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 a 8 miembros; comprendiendo dicho anillo átomos de carbono y uno o más átomos de oxígeno. Tales anillos de 5 a 8 miembros incluyen los formados por pinanodiol, pinacol, perfluoropinacol, etilenglicol, dietilenglicol, catecol, 1,2,-ciclohexanodiol, 1,3-propanodiol, 2,3,-butanodiol, 1,2,-butanodiol, 1,4-butanodiol, glicerol y dietanolamina.
- La presente descripción también describe un compuesto de Fórmula (II) seleccionado del grupo que consiste en:
- Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico;
 Ácido (2-cloro-4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico;
 Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenilborónico;
 Ácido 3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenilborónico;
 Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilborónico;
 Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluorofenilborónico;
 Ácido 4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilborónico;
 Ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido) piridin-3-ilborónico;
 Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(difluorometil)fenil)borónico;
 Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(trifluorometil)fenil)borónico;
 Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2,6-difluorofenil)borónico;
 Ácido (2-ciano-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico;
 Ácido 6-(N-(4-borono-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxílico;
 Ácido (4-(N-(3-carbamoil-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-clorofenil)borónico;
 6-(N-(7-cloro-1-hidroxilo-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;
 Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil)fenil)borónico;
 1-(2-Cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)-4-metil-2,6,7-trioxa-1-borabicyclo [2,2,2] octan-1-uida;
 Ácido ((4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenoxi)metil)borónico;
 Ácido ((2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenoxi)metil)borónico;

5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;
 Ácido (4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-cianofenil)borónico;
 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo))fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida;
 5 Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico;
 5-ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida;
 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-4-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;
 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;
 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1;
 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 2;
 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]oxaborinin-6-il)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos compuestos de Fórmulas (II) o (IIB) también pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La descripción también se extiende a isómeros conformacionales de los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB) y cualquier isómero geométrico (cis y/o trans) de dichos compuestos.

Se entiende que los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB) pueden existir en formas tautoméricas distintas de las mostradas en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

También se apreciará que los compuestos de la invención que existen como polimorfos, y mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención.

La presente descripción también presenta un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Para una revisión de las sales adecuadas, véase Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula Fórmulas (II) o (IIB) pueden contener un grupo funcional ácido y, por lo tanto, pueden ser capaces de formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables por tratamiento con una base adecuada. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio (por ejemplo, amonio o tetraalquilamonio), sales de metales, por ejemplo, sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (tal como hidróxidos, sodio, potasio, calcio o magnesio), aminas orgánicas (tal como tris [también conocida como trometamina o tris(hidroximetil)aminometano], etanolamina, dietilamina, trietanolamina, colina, isopropilamina, dicitclohexilamina o N-metil-D-glucamina), aminoácidos catiónicos (tales como la arginina, lisina o histidina) o bases para sales insolubles (tales como la procaina o benzatina).

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (II) o (IIB) pueden contener un grupo funcional básico y, por lo tanto, pueden ser capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se puede formar por reacción de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB) con un ácido inorgánico fuerte adecuado (tal como bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o perclórico) o un ácido orgánico fuerte adecuado, por ejemplo, ácidos sulfónicos [tales como p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, naftalensulfónico (por ejemplo, 2-naftalensulfónico)], ácidos carboxílicos (tales como acético, propiónico, fumárico, maleico, benzoico, salicílico, o succínico), aminoácidos aniónicos (tales como glutámico o aspártico), ácidos hidroxílicos (tales como cítrico, láctico, tartárico o glicólico), ácidos grasos (tales como caproico, caprílico, decanoico, oleico o esteárico) o ácidos para sales insolubles (tales como pamoico o resínico [por ejemplo, sulfonato de poliestireno]), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para producir sal que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. En una realización, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula Fórmulas (II) o (IIB) es una sal de un ácido fuerte, por ejemplo una sal bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, perclorato, fosfato, p-toluenosulfónica, bencenosulfónica o metanosulfónica.

Los expertos en la materia apreciarán que los ácidos organoborónicos y/o sus ésteres de organoborato pueden formar sales de adición de complejos "ato", tales como sales de adición de complejos de organoborato, en presencia de reactivos de complejación nucleofílicos adecuados. Los reactivos de complejación nucleofílicos adecuados incluyen, pero no se limitan a hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o fluoruro. Los ejemplos de sales de adición de complejos de organoborato y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes. Por ejemplo, una de tales sales de adición de complejos de organoborato adecuados es una sal de trihidroxiorganoborato de metal alcalino, tal como una sal de trihidroxiorganoborato de sodio. A modo de ilustración, se describen sales de adición del complejo trihidroxiarilborato de sodio y el trihidroxialquilborato sodio y los procedimientos para su preparación en Cammidge, A.N. et al., org. Lett., 2006, 8, 4071-4074, Las sales de adición de complejos "ato" farmacéuticamente aceptables como se describen en el presente documento también se consideran dentro del alcance de esta invención.

La presente invención presenta sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB) que incluyen sales ácidas, por ejemplo sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y tris(trometamina - tris(hidroximetil)aminometano) y similares, o sales monobásicas o dibásicas con el ácido apropiado, por ejemplo, ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p- toluensulfónico y ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico y similares.

La presente invención presenta sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB) que son sales de una base fuerte, por ejemplo, de sodio, lisina, amonio, N-metil-D-glucamina, potasio, colina, arginina (por ejemplo, L-arginina) o magnesio. En un aspecto adicional, la sal es sodio, lisina, amonio, N-metil-D-glucamina, potasio, colina o arginina (por ejemplo, L-arginina).

La descripción incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB).

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos de los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB) y los solvatos de las sales de los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB) están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los expertos en la materia apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB), que pueden prepararse antes de una etapa final de desprotección, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pero pueden, en ciertos casos, administrarse por vía oral o parenteral y, posteriormente, se metabolizará en el organismo para formar compuestos definidos en el primer aspecto que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por lo tanto describirse como "profármacos". Todos los derivados y profármacos protegidos de los compuestos definidos en el primer aspecto se incluyen dentro del alcance de la invención. Ejemplos de profármacos adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en Drugs of Today, Volumen 19, Número 9, 1983, páginas 499 a 538 y en Topics in Chemistry, Capítulo 31, páginas 306 a 316 y en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (cuya divulgación en dichos documentos se incorporan en la presente invención por referencia). Los expertos en la técnica apreciarán, además, que ciertas fracciones, conocidas por los expertos en la técnica como "profracciones", por ejemplo, como lo describe H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (cuya divulgación en dicho documento se incorpora en la presente invención por referencia) puede colocarse en funciones apropiadas cuando tales funciones están presentes dentro de los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB). Los profármacos adecuados para los compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, ésteres nitro, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azoicos, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales, cetales, ésteres borónicos y anhídridos de ácido borónico.

Se ha encontrado que los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB) exhiben actividad antiviral, específicamente actividad inhibidora del VHC, y por lo tanto pueden ser útiles para tratar o prevenir infecciones virales, tales como infecciones por el VHC, o enfermedades asociadas con tales infecciones, particularmente cuando se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos. Se han realizado estudios *in vitro* que demuestran la utilidad de los compuestos descritos aquí como agentes antivirales cuando se administran en combinación con un segundo agente terapéutico.

La presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar y/o prevenir infecciones virales, tales como infecciones por el VHC, o enfermedades asociadas con tales infecciones, procedimiento que comprende administrar a un sujeto, por ejemplo un ser humano, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la NS2 proteasa del HCV, un inhibidor de la NS3/4A proteasa del HCV, un inhibidor de la NS3 helicasa del HCV, un Inhibidor del factor de replicación de NS4B del HCV, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del HCV, un inhibidor de la NS5B polimerasa del HCV, un inhibidor de la entrada del VHC, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de

5 transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido. Otra realización de la presente invención proporciona el procedimiento anterior que comprende además administrar un tercer agente terapéutico seleccionado independientemente del grupo que consiste en un inhibidor de NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del HCV, un inhibidor de la NS5B polimerasa del HCV, un inhibidor de la entrada del HCV, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido. Otra realización de la presente invención proporciona el procedimiento anterior que comprende además administrar un cuarto agente terapéutico seleccionado independientemente del grupo que consiste en un inhibidor de NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del HCV, un inhibidor de la NS5B polimerasa del HCV, un inhibidor de la entrada del HCV, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido. Otra realización de la presente invención proporciona el procedimiento anterior que comprende además administrar un quinto agente terapéutico seleccionado independientemente del grupo que consiste en un inhibidor de NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del HCV, un inhibidor de la NS5B polimerasa del HCV, un inhibidor de la entrada del HCV, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido.

30 Una realización de la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la Hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB) y un interferón. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la Hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB), un interferón y un análogo de nucleósido. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la Hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB) y un inhibidor de la vía metabólica. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la Hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB), un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la Hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB) y un inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la Hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB), y un inhibidor del factor de replicación de NS5A del VHC. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad agente terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB), un inhibidor de NS3/4A proteasa del VHC y un inhibidor del factor de replicación de NS5A del VHC. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB), un inhibidor de NS3/4A proteasa del VHC, un interferón y un análogo de nucleósido. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB), un inhibidor de la vía metabólica, un Inhibidor de NS3/4^a del VHC, un interferón y un análogo de nucleósido. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la hepatitis C en un ser humano que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un inhibidor del factor de replicación de NS5A del VHC, un interferón y un análogo de nucleósido. Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del virus de la hepatitis C en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB), un inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del VHC, un interferón y un análogo de nucleósido.

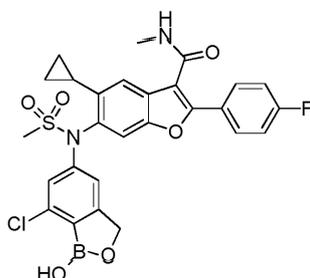
60 En una realización específica de la presente invención, el interferón se selecciona del grupo que consiste en interferón alfa-2a, peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b, peginterferón alfa-2b, un análogo del interferón alfa-2b, interferón alfa-2b XL, interferón alfacon-1, interferón alfa-n1, interferón omega, interferón del VHD, peginterferón beta, peginterferón lambda e interferon-alpha5, En otra realización específica de la presente invención, el interferón se selecciona del grupo que consiste en interferón alfa-2a, peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b, peginterferón alfa-2b, un análogo de interferón alfa-2b, interferón alfacon-1, e interferón alfa n1,

En otra realización específica de la presente invención, el inhibidor de la vía metabólica es ritonavir. En otra realización específica de la presente invención, el inhibidor de la vía metabólica es ritonavir, que se administra a una dosis diaria de 100 mg. En otra realización específica de la presente invención, el inhibidor de la vía metabólica es ritonavir, que se administra a una dosis diaria de 200 mg.

En otra realización específica de la presente invención, el análogo de nucleósido es ribavirina. En otra realización específica de la presente invención, el análogo de nucleósido es ribavirina, que se administra a una dosis diaria de 800 mg. En otra realización específica de la presente invención, el análogo de nucleósido es ribavirina, que se administra a una dosis diaria de 1.000 mg. En otra realización específica de la presente invención, el análogo de nucleósido es ribavirina, que se administra a una dosis diaria de 1,200 mg.

En otra realización específica de la presente invención, el inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC se selecciona del grupo que consiste en boceprevir, telaprevir, simeprevir, danoprevir, narlaprevir, vaniprevir y asunaprevir. En otra realización específica de la presente invención, el inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC se selecciona del grupo que consiste en boceprevir y telaprevir.

En otra realización específica de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se apreciará que la referencia en este documento a terapia o tratamiento puede incluir, pero no se limita a, prevención, retraso, profilaxis y cura de la enfermedad. La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención de infecciones virales, tales como infecciones por el VHC, así como enfermedades asociadas con infecciones virales en huéspedes vivos. Además, se apreciará que las referencias en el presente documento al tratamiento o profilaxis de la infección por el VHC incluyen el tratamiento o la profilaxis de enfermedades asociadas con el VHC, tales como fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

En el contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones utilizadas en el presente documento se clasifican en el Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17ª edición y/o la International Classification of Diseases 10ª edición (ICD-10). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados en el presente documento se contemplan como parte de la presente invención.

Los compuestos de Fórmulas (II) o (IIB) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el presente documento o mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica.

La descripción proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmulas (II) o (IIB) (en adelante, compuesto A) y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de la NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación del NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación del NS5A del VHC, un inhibidor de la NS5B polimerasa del VHC, un inhibidor de la entrada del VHC, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido (en adelante, compuesto B), y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, tales composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en un inhibidor de NS2 proteasa del VHC, un inhibidor de NS3/4A proteasa del VHC, un inhibidor de NS3 helicasa del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS4B del VHC, un inhibidor del factor de replicación de NS5A del HCV, un inhibidor de la NS5B polimerasa del HCV, un inhibidor de la entrada del HCV, un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno por el VHC, un inhibidor de la proteína de transferencia del triglicérido microsomal, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la caspasa, un inhibidor de la ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la vía metabólica, un interferón y un análogo de nucleósido (en

adelante compuesto C, compuesto D, etc.). El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes o excipiente o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, ser capaces de una formulación farmacéutica y no ser perjudiciales para el receptor de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la descripción, también se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un Compuesto A y Compuesto B, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos elementos de las composiciones farmacéuticas utilizadas pueden presentarse en combinaciones farmacéuticas separadas o formularse juntos en una composición farmacéutica. En consecuencia, la divulgación proporciona además una combinación de composiciones farmacéuticas, una de las cuales incluye el Compuesto A y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables y una composición farmacéutica que contiene el Compuesto B y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, la combinación de composiciones farmacéuticas puede comprender además una o más composiciones farmacéuticas adicionales, una de las cuales incluye el Compuesto C y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otra que incluye el Compuesto D y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Como saben los expertos en la técnica, la cantidad de ingrediente activo por dosis dependerá de la afección que se trate, la vía de administración y la edad, el peso y la afección del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Los compuestos A, B, C, D, etc. pueden administrarse por cualquier vía apropiada. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor de la combinación. También se apreciará que cada uno de los agentes administrados puede administrarse por la misma o diferentes vía y que cualquier combinación de compuestos (por ejemplo, los compuestos A y B; los compuestos A y C; los compuestos A, B y C) pueden combinarse juntos en una composición farmacéutica.

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico similarmente triturado, tal como un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo como se describió anteriormente, y rellenando vainas de gelatina formadas. Se pueden agregar deslizantes y lubricantes como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede agregar un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o pegando, agregando un lubricante y desintegrante, y presionando para formar comprimidos. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se describió anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. Los ingredientes opcionales incluyen otros aglutinantes tales como almidón, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, polietilenglicol, ceras y similares. La mezcla en polvo se puede granular en húmedo con un aglutinante como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y forzar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede correr a través de una máquina para comprimidos y el resultado son barras formadas de manera imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se adhieran a los moldes en la que se forman los comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o formación de pepitas. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que

consiste en una capa de sellado de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de cera para pulir. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

5 Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente saborizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

10 Cuando sea apropiado, las composiciones para administración oral pueden microencapsularse. La composición también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

15 Los agentes para el uso de acuerdo con la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede administrarse desde el parche mediante iontoforesis como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986).

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, atomizadores o aceites.

30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

35 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

40 Los compuestos A y B pueden emplearse en combinación de acuerdo con la descripción por administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos. Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado en composiciones farmacéuticas separadas, cada una de las cuales incluye uno de los compuestos A y B de una manera secuencial en la que, por ejemplo, el Compuesto A o el Compuesto B se administran primero y el otro después. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o remota en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía parenteral y el otro compuesto puede administrarse por vía oral. Convenientemente, ambos compuestos se administran por vía oral. Opcionalmente, el Compuesto C puede administrarse en combinación con uno o ambos Compuestos A y B o puede administrarse por separado en una composición farmacéutica separada. El Compuesto C puede administrarse simultáneamente con uno o ambos Compuestos A y B o puede administrarse de manera secuencial con respecto a uno o ambos Compuestos A y B. Opcionalmente, el Compuesto D puede administrarse en combinación con cualquiera o todos los Compuestos A, B y C o pueden administrarse por separado en una composición farmacéutica separada. El Compuesto D puede administrarse simultáneamente con todos o cada uno de los Compuestos A, B y C, o puede administrarse de manera secuencial con respecto a todos o cada uno de los Compuestos A, B y C.

45 Los compuestos A y B pueden emplearse en combinación de acuerdo con la descripción por administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos. Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado en composiciones farmacéuticas separadas, cada una de las cuales incluye uno de los compuestos A y B de una manera secuencial en la que, por ejemplo, el Compuesto A o el Compuesto B se administran primero y el otro después. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o remota en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía parenteral y el otro compuesto puede administrarse por vía oral. Convenientemente, ambos compuestos se administran por vía oral. Opcionalmente, el Compuesto C puede administrarse en combinación con uno o ambos Compuestos A y B o puede administrarse por separado en una composición farmacéutica separada. El Compuesto C puede administrarse simultáneamente con uno o ambos Compuestos A y B o puede administrarse de manera secuencial con respecto a uno o ambos Compuestos A y B. Opcionalmente, el Compuesto D puede administrarse en combinación con cualquiera o todos los Compuestos A, B y C o pueden administrarse por separado en una composición farmacéutica separada. El Compuesto D puede administrarse simultáneamente con todos o cada uno de los Compuestos A, B y C, o puede administrarse de manera secuencial con respecto a todos o cada uno de los Compuestos A, B y C.

50 Por lo tanto, en una realización, una o más dosis del Compuesto A se administran simultáneamente o por separado con una o más dosis del Compuesto B. A menos que se defina lo contrario, en todos los protocolos de dosificación descritos en el presente documento, el régimen de los compuestos administrados no tiene que comenzar con el inicio del tratamiento y finalizar con el final del tratamiento, solo se requiere que el número de días consecutivos en que se administraron ambos compuestos y el número opcional de días consecutivos en los que solo se administró uno de los compuestos componentes, o el protocolo de dosificación indicado, que incluye la cantidad de compuesto administrado, ocurra en algún momento durante el curso del tratamiento.

65

En una realización, múltiples dosis de Compuesto A se administran simultáneamente o por separado con múltiples dosis de Compuesto B.

5 En otra realización, las dosis múltiples del Compuesto A se administran simultáneamente o por separado con una dosis del Compuesto B.

En otra realización, una dosis de Compuesto A se administra simultánea o separadamente con dosis múltiples de Compuesto B.

10 En otra realización, una dosis de Compuesto A se administra simultáneamente o por separado con una dosis de Compuesto B.

En todas las realizaciones anteriores, el Compuesto A puede administrarse primero o el Compuesto B puede administrarse primero.

15 Las combinaciones se pueden presentar como un kit de combinación. Por el término "kit de combinación" o "kit de partes", como se usa en el presente documento, se entiende la composición o composiciones farmacéuticas que se usan para administrar el Compuesto A y el Compuesto B de acuerdo con la invención. Opcionalmente, el kit puede comprender además una composición farmacéutica o composiciones que se usan para administrar el Compuesto C y opcionalmente el Compuesto D. Cuando el Compuesto A y el Compuesto B se administran simultáneamente, el kit de combinación puede contener el Compuesto A y el Compuesto B en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o en composiciones farmacéuticas separadas. Opcionalmente, el kit puede contener los Compuestos A, B y C en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o cualesquiera dos de los Compuestos A, B y C en una sola composición farmacéutica, o cada uno de los Compuestos A, B y C en una composición farmacéutica separada. Opcionalmente, el kit puede contener los Compuestos A, B, C y D en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o cualesquiera tres de los tres Compuestos A, B, C y D en una sola composición farmacéutica, o cualesquiera dos de los Compuestos A, B, C y D en una única composición farmacéutica, o cada uno de los Compuestos A, B, C y D en una composición farmacéutica separada. Cuando los Compuestos A y B no se administran simultáneamente, el kit de combinación contendrá el Compuesto A y el Compuesto B en composiciones farmacéuticas separadas ya sea en un solo empaque o el Compuesto A y el Compuesto B en composiciones farmacéuticas separadas en empaque separados. Opcionalmente, el kit puede contener los Compuestos A, B y C en composiciones farmacéuticas separadas, ya sea en un solo empaque o en empaques separados. Opcionalmente, el kit puede contener los Compuestos A, B, C y D en composiciones farmacéuticas separadas, ya sea en un solo empaque o en empaques separados.

35 En una realización de la invención, se proporciona un kit de partes que comprende los componentes:

Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En otra realización de la invención, se proporciona un kit de partes que comprende los componentes:

Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para la administración secuencial, separada y/o simultánea.

En otra realización de la invención, se proporciona un kit de partes que comprende los componentes:

50 un primer recipiente que comprende el Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
un segundo recipiente que comprende el Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable, y un medio recipiente para contener dicho primer y segundo recipientes.

55 En otra realización de la divulgación, se proporciona un kit de partes que comprende los componentes:

Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable;
Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
Compuesto C en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 En otra realización de la divulgación, se proporciona un kit de partes que comprende los componentes:

Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable;
Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

Compuesto C en asociación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para la administración secuencial, separada y/o simultánea.

5 En otra realización de la divulgación, se proporciona un kit de partes que comprende los componentes:

un primer recipiente que comprende el Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable;

10 un segundo recipiente que comprende el Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

un tercer recipiente que comprende el Compuesto C en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable, y un medio recipiente para contener dichos primer, segundo y tercer recipientes.

15 En otra realización de la divulgación, se proporciona un kit de partes que comprende los componentes:

Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable;
 Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable;
 Compuesto C en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
 20 Compuesto D en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En otra realización de la divulgación, se proporciona un kit de partes que comprende los componentes:

Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable;
 Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable;
 30 Compuesto C en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
 Compuesto D en asociación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para la administración secuencial, separada y/o simultánea.

35 En otra realización de la divulgación, se proporciona un kit de partes que comprende los componentes:

un primer recipiente que comprende el Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable;

35 un segundo recipiente que comprende el Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable;

un tercer recipiente que comprende el Compuesto C en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

40 un cuarto recipiente que comprende el Compuesto D en asociación con un excipiente, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable, y un medio recipiente para contener dichos primero, segundo, tercero y cuarto recipientes.

45 Convenientemente, las combinaciones de esta divulgación se administran dentro de un "período especificado". Por el término "período especificado" como se usa en este documento se entiende el intervalo de tiempo entre la administración de, por ejemplo, uno del Compuesto A y el Compuesto B y el otro del Compuesto A y el Compuesto B. A menos que se defina lo contrario, el período especificado puede incluir administración simultánea. Cuando el Compuesto A y el Compuesto B se administran una vez al día, el período especificado se refiere a la administración del Compuesto A y el Compuesto B durante un solo día. Cuando uno o ambos compuestos se administran más de una vez al día, el período especificado se calcula con base en la primera administración de cada compuesto en un día específico. Todas las administraciones de un compuesto de la invención que sean posteriores a la primera
 50 durante un día específico no se consideran al calcular el período específico.

De manera adecuada, si los compuestos se administran dentro de un "período especificado" y no se administran simultáneamente, se administran dentro de aproximadamente 24 horas entre sí; en este caso, el período especificado será de aproximadamente 24 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente
 55 12 horas una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 12 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 11 horas una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 11 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 10 horas una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 10 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 9 horas una de la otra, en este caso, el período
 60 especificado será de aproximadamente 9 horas; de manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 8 horas una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 8 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 7 horas una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 7 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 6 horas una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 6 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 5 horas una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 5
 65 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 4 horas una de la otra, en este caso, el

período especificado será de aproximadamente 4 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 3 horas una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 3 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 2 horas una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 2 horas; convenientemente, se administrarán dentro de aproximadamente 1 hora una de la otra, en este caso, el período especificado será de aproximadamente 1 hora. Como se usa en este documento, la administración del Compuesto A y el Compuesto B en menos de aproximadamente 45 minutos de diferencia se considera administración simultánea.

De manera adecuada, cuando la combinación de la invención se administra durante un "período específico", los compuestos se administrarán conjuntamente durante un "período de tiempo". Por el término "período de tiempo", como se usa en el presente documento, se entiende que cada uno de los compuestos de la invención se administra durante un número indicado de días consecutivos.

Con respecto a la administración en un "período especificado": de forma adecuada, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos un día; en este caso, la duración del tiempo será de al menos un día; convenientemente, durante el curso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos 3 días consecutivos, en este caso, la duración del tiempo será de al menos 3 días; convenientemente, durante el curso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos 5 días consecutivos, en este caso, la duración del tiempo será de al menos 5 días; convenientemente, durante el curso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos 7 días consecutivos, en este caso, la duración del tiempo será de al menos 7 días; convenientemente, durante el curso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos 14 días consecutivos, en este caso, la duración del tiempo será de al menos 14 días; convenientemente, durante el curso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos 30 días consecutivos, en este caso, la duración del tiempo será de al menos 30 días; convenientemente, durante el curso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos 60 días consecutivos, en este caso, la duración del tiempo será de al menos 60 días; convenientemente, durante el curso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos 90 días consecutivos, en este caso, la duración del tiempo será de al menos 90 días; convenientemente, durante el curso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos 180 días consecutivos, en este caso, la duración del tiempo será de al menos 180 días; convenientemente, durante el curso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante al menos 365 días consecutivos, en este caso, la duración del tiempo será de al menos 365 días.

Con respecto a la administración del "período especificado": convenientemente, durante el curso del tratamiento, el Compuesto A y el Compuesto B se administrarán dentro de un período especificado de 1 a 4 días durante un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días el Compuesto A se administrará solo u opcionalmente con el Compuesto C y opcionalmente el Compuesto D. Convenientemente, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o durante 14 días; convenientemente para 4 ciclos o 28 días; convenientemente para 12 ciclos o 84 días; convenientemente para administración continua.

De manera adecuada, durante el curso del tratamiento, el Compuesto A y el Compuesto B se administrarán dentro de un período especificado durante 1 día durante un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días, el Compuesto A se administrará solo u opcionalmente con el Compuesto C y, opcionalmente, el Compuesto D. De manera adecuada, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o durante 14 días; convenientemente para 4 ciclos o 28 días; convenientemente para 12 ciclos u 84 días; convenientemente para administración continua.

Convenientemente, si los compuestos no se administran durante un "período especificado", se administran secuencialmente. Por el término "administración secuencial", y sus derivados, como se usa en el presente documento, se entiende que uno de los Compuestos A y Compuestos B se administra durante dos o más días consecutivos y el otro del Compuesto A y el Compuesto B se administran posteriormente durante dos o más días consecutivos. También, en el presente documento se contempla un receso farmacológico utilizado entre la administración secuencial de uno del Compuesto A y el Compuesto B y el otro del Compuesto A y el Compuesto B. Tal como se usa en el presente documento, un receso farmacológico es un período de días después de la administración secuencial de uno de Compuesto A y Compuesto B y antes de la administración del otro de Compuesto A y Compuesto B en el que no se administra el Compuesto A ni el Compuesto B. Convenientemente, el receso farmacológico será un período de días seleccionados entre: 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, y 14 días.

Con respecto a la administración secuencial: convenientemente, uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 2 a 30 días consecutivos, seguido de una vacación opcional con el fármaco, seguido de la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B durante 2 a 30 días consecutivos. Convenientemente, uno de los Compuestos A y Compuestos B se administra durante 2 a 21 días consecutivos, seguido de un receso farmacológico opcional, seguido de la administración del otro del Compuesto A y del Compuesto B durante 2 a 21 días consecutivos. Convenientemente, uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 2 a 14 días

consecutivos, seguido de un receso farmacológico de 1 a 14 días, seguido de la administración del otro del Compuesto A y del Compuesto B durante 2 a 14 días consecutivos. Convenientemente, uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 3 a 7 días consecutivos, seguido de un receso farmacológico de 3 a 10 días, seguido de la administración del otro del Compuesto A y del Compuesto B durante 3 a 7 días consecutivos.

5 De forma adecuada, el Compuesto B se administrará primero en la secuencia, seguido de un receso farmacológico opcional, seguido de la administración del Compuesto A. De forma adecuada, el Compuesto B se administrará durante 2 a 21 días consecutivos, seguido de un receso farmacológico opcional, seguido de la administración del Compuesto A durante 2 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguido de un receso farmacológico de 1 a 14 días, seguido de la administración del Compuesto A durante 3 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguido de un receso farmacológico de 3 a 14 días, seguido de la administración del Compuesto A durante 3 a 21 días consecutivos.

15 De forma adecuada, el Compuesto A se administrará primero en la secuencia, seguido de un receso farmacológico opcional, seguido de la administración del Compuesto B. Convenientemente, el Compuesto A se administra de 2 a 21 días consecutivos, seguido de un receso farmacológico opcional, seguido de la administración del Compuesto B durante 2 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A se administra de 3 a 21 días consecutivos, seguido de un receso farmacológico de 1 a 14 días, seguido de la administración del Compuesto B de 3 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguido de un receso farmacológico de 3 a 14 días, seguido de la administración del Compuesto B durante 3 a 21 días consecutivos.

25 Se entiende que una administración de "período especificado" y una administración "secuencial" pueden ir seguidas de una dosificación repetida o pueden ir seguidas de un protocolo de dosificación alternativo, y un receso farmacológico puede preceder a la dosificación repetida o un protocolo de dosificación alternativo.

30 Convenientemente, la cantidad de Compuesto A (con base en el peso de la cantidad sin sal/no solvatada) administrada como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención estará en el intervalo de 0,01 a 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor (por ejemplo, un humano) por día; convenientemente, la cantidad se seleccionará en el intervalo de 0,1 a 30 mg por kilogramo de peso corporal por día; convenientemente, la cantidad se seleccionará en el intervalo de 0,1 a 10 mg por kilogramo de peso corporal por día; convenientemente, la cantidad se seleccionará en el intervalo de 0,5 a 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis deseada puede presentarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. En algunos casos, la dosis deseada se puede administrar en días alternativos u otro horario apropiado, por ejemplo, semanalmente o mensualmente. Estas subdosis se pueden administrar en formas de dosis unitarias, por ejemplo, que contienen de 0,5 a 100 mg, de 5 a 1.000 mg o de 50 a 500 mg, o de 20 a 500 mg, de ingrediente activo por forma de dosis unitaria.

40 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la presente invención.

Ejemplos

45 Los expertos en la técnica apreciarán que cuando se usan disolventes en reacciones, es deseable usar disolventes anhidros. Además, es deseable realizar reacciones bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo atmósfera nitrógeno o argón, cuando sea apropiado.

Abreviaturas

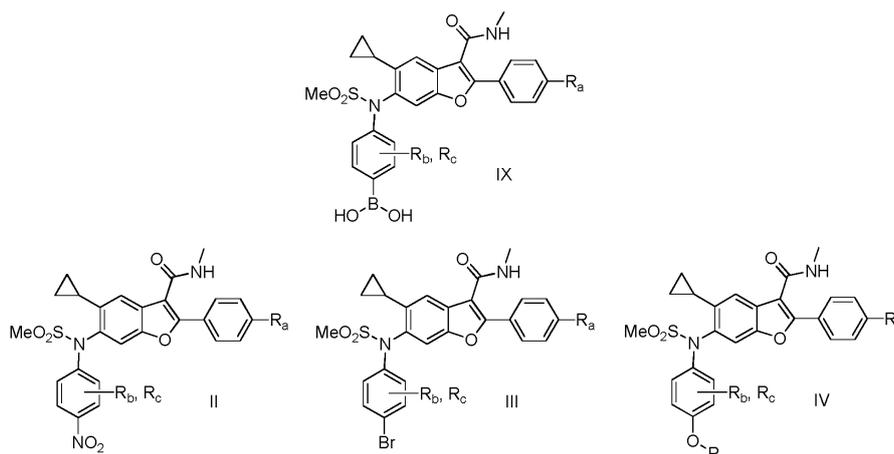
50	μl	= microlitros
	μM	= micromolar
	RMN	= resonancia magnética nuclear
	br	= ancho
	d	= doblete
55	δ	= desplazamiento químico
	°C	= grados Celsius
	dd	= doblete de dobletes
	DMEM	= Medio de Eagle modificada de Dulbecco
	DMF	= N,N-dimetilformamida
60	DMSO	= dimetilsulfóxido
	g	= gramo
	h	= horas
	HCV	= virus de hepatitis C
	HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento
65	Hz	= hertz
	J	= constante de acoplamiento (dada en Hz a menos que se indique lo contrario)

	m	= multiplete
	M	= molar
	M+H ⁺	= pico del espectro de masas original más H ⁺
5	mg	= miligramo
	mL	= mililitro
	mM	= milimolar
	mmol	= milimol
	MS	= espectro de masas
10	nM	= nanomolar
	ppm	= partes por millón
	s	= singlete
	t	= triplete

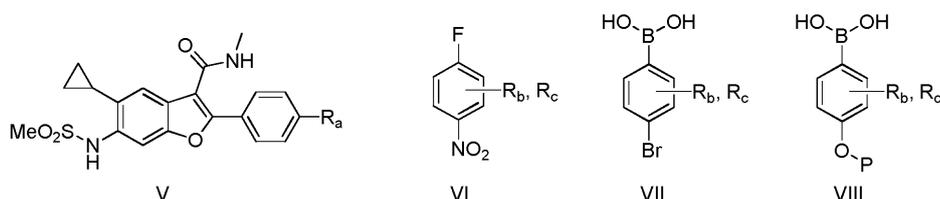
Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por un experto en la técnica de acuerdo con los ejemplos sintéticos y las enseñanzas encontradas dentro de la siguiente solicitud: solicitud de patente PCT No. PCT/US2012/050268, Los compuestos de la presente invención también pueden ser preparados por un experto en la técnica siguiendo los ejemplos sintéticos a continuación.

Los expertos en la técnica apreciarán que cuando se usan disolventes en reacciones, es deseable usar disolventes anhidros. Además, es deseable realizar reacciones bajo una atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de nitrógeno o argón, cuando sea apropiado.

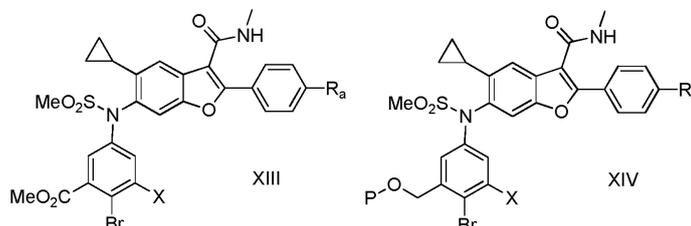
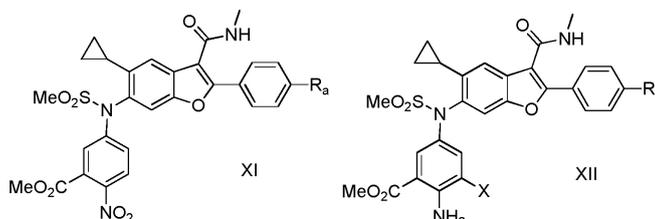
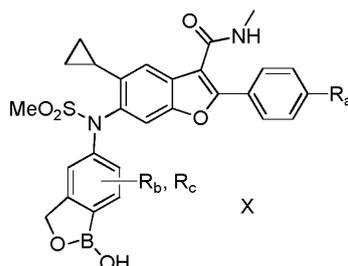
Los compuestos de Fórmula (II) y (IIB) se pueden preparar por los siguientes procedimientos o por cualquier procedimiento conocido por un experto en la técnica.



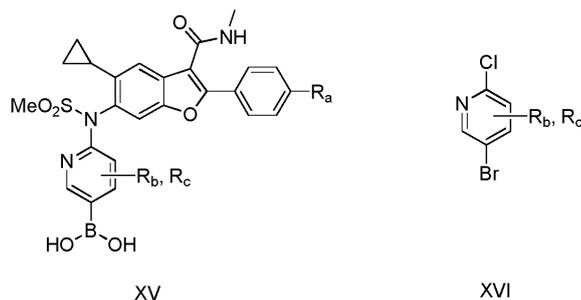
Los compuestos de Fórmula (II) de tipo IX (R_a = halógeno, R_b y R_c = halógeno, alquilo, alcoxi o anillo) se preparan fácilmente a partir de los correspondientes compuestos de bromuro (III) o de los correspondientes compuestos triflato (IV, en los que $P = OTf$) que utilizan condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la conversión de III en el correspondiente boronato de pinacol se puede lograr mediante tratamiento con un catalizador (por ejemplo, $PdCl_2(dppf)$), base (por ejemplo, $KOAc$), fuente de boro (por ejemplo, bis-pinacol diboro) en disolvente (por ejemplo, 1,4-dioxano) con calor (por ejemplo, $80\text{ }^\circ\text{C}$). Después del tratamiento con un ácido (por ejemplo, HCl) en una mezcla de disolventes (por ejemplo, THF/agua) con un depurador de pinacol (por ejemplo, ácido bencenoborónico soportado en un polímero) o con peryodato de sodio proporciona IX. Además, los expertos en la técnica reconocerán que el nitro II se puede convertir en la anilina correspondiente usando condiciones de reducción que incluyen un catalizador (por ejemplo, 10% de paladio sobre carbono) en un disolvente (por ejemplo, THF) bajo una atmósfera de hidrógeno. El uso posterior de una reacción de Sandmeyer, que incluye un oxidante (por ejemplo, nitrito de sodio), un ácido (por ejemplo, HBr) y bromuro cuproso en disolvente (por ejemplo, $MeCN$) proporciona III. Los compuestos de triflato (IV, en los que $P = OTf$) se pueden generar mediante el tratamiento del correspondiente compuesto intermedio fenol IV (en el que $P = H$) con un reactivo de triflación (por ejemplo, anhídrido tríflico).



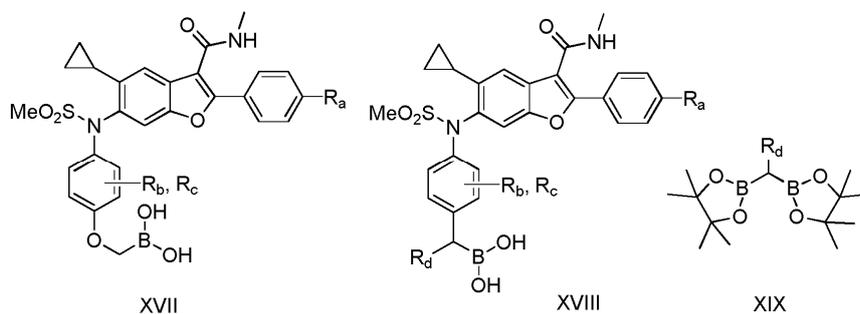
Los compuestos II, III y IV están fácilmente disponibles por acoplamiento de la correspondiente sulfonamida V (en la que R_a = halógeno) con un nitrofluoroareno (VI) o ácido bromo borónico (VII) o ácido borónico protegido con fenol (VIII, en el que P = bencilo)). En el caso anterior, el tratamiento directo de V con una base (por ejemplo, LiHMDS o carbonato de potasio) en un disolvente (por ejemplo, DMF) seguido por exposición a VI proporciona los productos de desplazamiento II de S_{NAR} correspondientes. Además, el tratamiento de sulfonamida V con un ácido arilborónico ya como VII u VIII (en la que P = bencilo) usando las condiciones de acoplamiento de Chan-Lam, incluida una fuente de cobre (por ejemplo, acetato de cobre (II)), una base (por ejemplo, trietilamina) y un desecante (por ejemplo, tamices moleculares de 3 o 4 Å) en un disolvente (por ejemplo, DCM) proporciona el bromuro III correspondiente o el compuesto intermedio IV protegido con fenol (en el que P = bencilo) que, tras la desprotección (por ejemplo, a través de la hidrogenación del grupo bencilo) proporciona el fenol compuesto intermedio IV (en el que P = H).



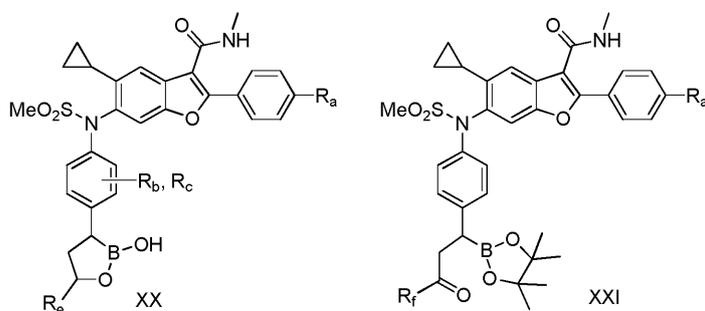
Los análogos de oxaborilo bicíclicos tales como X pueden prepararse de una manera análoga. Por ejemplo, el acoplamiento de la correspondiente sulfonamida V (en la que R_a = halógeno) con un nitrofluoroareno VI en presencia de una base (por ejemplo, LiHMDS o carbonato de potasio) en un disolvente (por ejemplo, DMF) proporciona compuestos tales como XI. Nitro XI se puede convertir en la correspondiente anilina XII (en la que X = H) usando condiciones de reducción que incluyen un catalizador (por ejemplo, 10% de paladio sobre carbono) en un disolvente (por ejemplo, THF) bajo una atmósfera de hidrógeno. La anilina XII correspondiente se puede convertir en el bromuro XIII (X = H) por los expertos en la técnica a través de una reacción de Sandmeyer, en la que la anilina XII se trata con un oxidante (por ejemplo, nitrito de sodio), un ácido (por ejemplo, HBr) y bromuro cuproso en disolvente (por ejemplo, MeCN). Alternativamente, la anilina XII (en la que X = H) puede tratarse con una fuente de halógeno electrófila (por ejemplo, N-clorosuccinimida) en un disolvente (por ejemplo, MeCN) para proporcionar la anilina XII halogenada correspondiente (en la que X = Cl). La anilina se puede convertir luego en el correspondiente bromuro XIII (en el que X = Cl) a través de la reacción de Sandmeyer descrita anteriormente. La funcionalidad éster del compuesto intermedio XIII (en el que X = H o Cl) puede reducirse al correspondiente alcohol bencilico XIV (en el que P = H) mediante una serie de diversos agentes reductores (por ejemplo, $LiBH_4$) en un disolvente (por ejemplo, THF). Los expertos en la técnica pueden lograr la protección del alcohol con cualquier número de grupos protectores (por ejemplo, -MOM) mediante el tratamiento del alcohol bencilico XIV (en el que P = H) con una base (por ejemplo, DIPEA) y un grupo protector (por ejemplo, MOM-Cl) en un disolvente (por ejemplo, THF) para proporcionar el alcohol bencilico XIV protegido con MOM (en el que P = MOM). El bromuro puede convertirse luego en el correspondiente éster borónico por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la conversión de XIV (en el que P = MOM) al boronato de pinacol correspondiente se puede realizar mediante tratamiento con un catalizador (por ejemplo, $PdCl_2$ (dppf)), base (por ejemplo, KOAc), fuente de boro (por ejemplo, bis-pinacol diboro) en disolvente (por ejemplo, 1,4-dioxano) con calor (por ejemplo, 80 °C). El tratamiento posterior con un ácido (por ejemplo, HCl) en un disolvente (por ejemplo, THF) elimina tanto el éster de pinacol como el grupo protector MOM, formando así el análogo de oxaborilo bicíclico X.

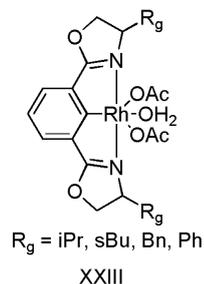
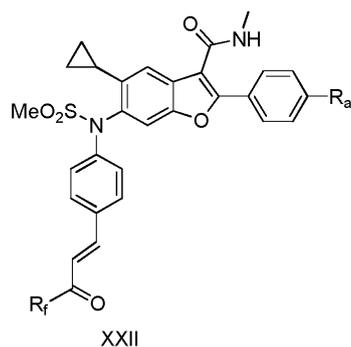


De una manera similar a la descrita anteriormente, los compuestos del tipo XV se pueden obtener directamente por tratamiento de los compuestos de fórmula V con aquellos de XVI en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio o LHMDS) en un disolvente (por ejemplo THF). La conversión del bromuro resultante en compuestos de fórmula XVI se puede lograr de una manera análoga a la conversión del compuesto III en el compuesto IX.

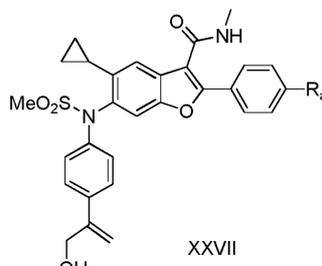
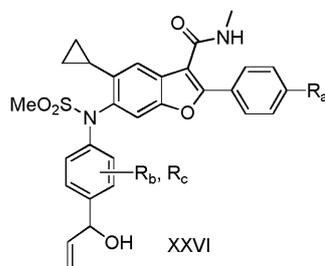
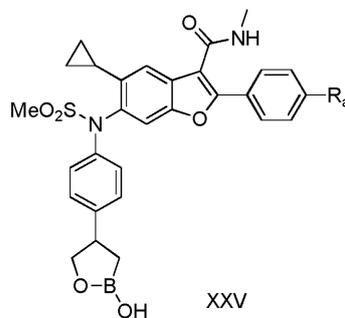
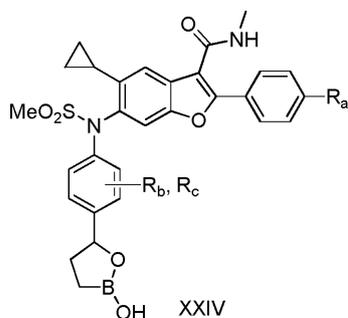


Los ácidos borónicos de tipo XVII son accesibles a través de la alquilación del correspondiente compuesto intermedio fenol IV (en el que P = H) con 2-(clorometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3) y en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF). La eliminación del grupo pinacol con las condiciones descritas en este documento proporciona los correspondientes ácidos borónicos XVII. Los expertos en la técnica reconocerán que los ácidos borónicos bencilicos de tipo XVIII son accesibles a partir de los correspondientes ésteres borónicos de tipo IX o desde los correspondientes bromuros de tipo III. Por ejemplo, el tratamiento del éster borónico de pinacol IX convenientemente protegido con $LiCH_2Cl$ en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF) a baja temperatura (por ejemplo, $-78\text{ }^\circ C$) como se describe en la bibliografía (por ejemplo, J. Med. Chem. 2010, 53, 7852) proporciona el correspondiente éster borónico bencilico XVIII (en el que $R_d = H$). Alternativamente, los correspondientes ésteres borónicos bencilicos del tipo XVIII (en los que $R_d = H$) se pueden preparar a partir de los bromuros de arilo apropiadamente sustituidos del tipo III mediante intercambio de halógeno-metal usando un alquil-litio adecuado (por ejemplo, $tBuLi$) en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF) a baja temperatura (por ejemplo, $-78\text{ }^\circ C$) seguido de la adición de 2-(clorometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano). Alternativamente, los correspondientes ésteres borónicos bencilicos del tipo XVIII se pueden preparar a partir de los bromuros de arilo apropiadamente sustituidos del tipo III a través del acoplamiento cruzado catalizado por Pd del bromuro de arilo con un éster bisborónico apropiadamente sustituido tal como XIX (en el que $R_d =$ alquilo, bencilo) como se describe en la bibliografía (por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11033).





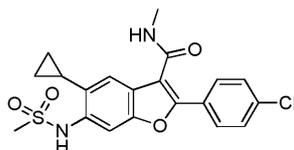
Los oxaborilos cíclicos de tipo XX (en los que $R_e = H$, alquilo) se pueden preparar a través de múltiples vías como se describe en la bibliografía. Por ejemplo, la reacción de bis-pinacol borano (B_2pin_2) con los ésteres α, β -insaturados (por ejemplo, en los que $R_f = OMe$), amidas (por ejemplo, en las que $R_f = NMe_2$) y cetonas (por ejemplo, en las que $R_f =$ alquilo) de tipo XXII en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, $CuCl$ o Rh (Caja de fenilo XXIII) como se describe en la bibliografía (J. Org. Chem. 2011, 76, 3997 o Chem. Commun. 2009, 5987) proporciona los compuestos intermedios de tipo XXI, que al reducirse el éster, la amida o la cetona y la eliminación del pinacol proporcionan los correspondientes oxaborilos cíclicos XX (en los que $R_e = H$, alquilo).



Los oxaborilos cíclicos regioisoméricos XXIV y XXV se preparan fácilmente mediante hidroboración de los alquenos correspondientes (XXVI y XXVII, respectivamente) mediante las condiciones estándar descritas en la bibliografía.

Síntesis de compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1: 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida



Etapa 1: 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo

A una solución de ácido 4-clorobenzoico (30,0 g, 0,192 mol) en DCM (250 mL) se le agregó cloruro de oxalilo (25 mL, 0,288 mol) y luego se agregó DMF (0,5 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La solución amarilla clara resultante se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de ácido en forma de un líquido amarillo. Se agregó TEA (67 mL) a una solución de malonato de etilo y potasio (41 g, 0,241 mol) en acetonitrilo (537 mL). Tras enfriar en un baño de hielo con sal, se agregó $MgCl_2$ (27,4 g, 0,288 mol) y la mezcla

resultante se agitó a esa temperatura durante 3 horas. Se agregó el cloruro de ácido (preparado como se describió anteriormente) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó cuidadosamente HCl 2N (600 mL). La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 1,5 horas, luego se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (450 mL), salmuera (250 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (48,6 g) que se usó sin purificación.

Etapa 2: 2-(4-clorofenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo

Se agitó cloruro de cinc (28,3 g, 0,207 mol) en etanol anhidro (45 mL) y luego se calentó a 95°C (reflujo) en atmósfera de nitrógeno usando cristalería secada en horno. Se agregó 4-clorobenzoilacetato de etilo (44 g, 0,194 mol) como una sola porción, seguido de la adición gota a gota de una solución de benzoquinona (22,6 g, 0,21 mol) en MTBE anhidro (500 mL) durante 2 horas. Esto se realizó con una destilación simultánea de MTBE de la mezcla de reacción, de manera que el volumen de reacción permaneció aproximadamente constante. Una temperatura del baño de 145-155 °C y una temperatura interna de 75-95 °C se mantuvo durante la mayor parte de la adición. A la mitad de la adición, se agregó más etanol anhidro (45 mL) porque la mezcla de reacción se volvió espesa y se sospechó una pérdida de algo del volumen original de etanol a través de la destilación. Una vez completada la adición, se continuó calentando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (100 mL) y EtOAc (250 mL). Los sólidos insolubles se eliminaron por filtración de la solución bifásica y la capa orgánica se separó, se lavó con más agua, se secó y se evaporó al vacío. El sólido marrón residual se suspendió en diclorometano caliente y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió adicionalmente por refrigeración durante la noche. El sólido de color castaño se filtró de la solución marrón oscura y se lavó con un pequeño volumen de DCM y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (27 g, 44%).

Etapa 3: 2-(4-clorofenil)-5-isopropoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo

A 2-(4-clorofenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (26 g, 0,051 mol) en NMP (160 mL), se le agregó bromuro de isopropilo (15 mL), luego se agregó carbonato de cesio (33 g, 0,101 mol). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 60 °C durante 20 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con solución de amonio al 5% y se agitó durante 15 min. Esta mezcla se diluyó luego con agua y se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5-isopropoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (15 g, 82%).

Etapa 4: 2-(4-clorofenil)-5-isopropoxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo

Se disolvió 2-(4-clorofenil)-5-isopropoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (30 g, 0,084 mol) en cloroformo (75 mL) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo. El ácido nítrico (55 mL) también se disolvió en cloroformo (75 mL) y se enfrió en un baño de hielo. La solución ácida se agregó gota a gota a la solución de 2-(4-clorofenil)-5-isopropoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo durante 1 hora, y luego la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (60 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna (5/1 PE/EA) para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5-isopropoxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo como un sólido marrón (11 g, 32%).

Etapa 5: 2-(4-clorofenil)-5-hidroxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo

Se disolvió 2-(4-clorofenil)-5-isopropoxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo (11 g, 27,2 mmol) en DCM anhidro (150 mL) y se enfrió en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó tricloruro de boro (41 mL, 41,0 mmol) durante 20 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó vertiéndola en una mezcla de hielo/agua. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5-hidroxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo (10,2 g, 84%).

Etapa 6: 2-(4-clorofenil)-6-nitro-5-(trifluorometilsulfonilo)benzofuran-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-(4-clorofenil)-5-hidroxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo (10,2 g, 22,9 mmol) y DMAP (0,289 g, 2,3 mmol) en DCM anhidro (300 mL) y se agregó TEA anhidro (4,8 mL) en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno, se le agregó trifluorometano sulfónico anhídrido (5,62 mL, 34 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 30 minutos, luego se inactivó a 0 °C con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 600 mL), HCl 2N (2 x 300 mL), agua (300 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-clorofenil)-6-nitro-5-(trifluorometilsulfonilo)benzofuran-3-carboxilato de etilo (10 g, 80%) como un sólido amarillo que se usó sin más purificación.

Etapa 7: 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo

5 A una mezcla de 2-(4-clorofenil)-6-nitro-5-(trifluorometilsulfonilo)benzofuran-3-carboxilato de etilo (10 g, 18 mmol), KF (4,64 g, 79,9 mmol), NaBr (2,48 g, 24 mmol), ácido ciclopropilborónico (3,2 g, 37 mmol) y Pd (Ph₃P)₄ (1,33 g, 1,15 mmol) se le agregaron tolueno (130 mL) y agua (2,8 mL). El matraz de reacción se evacuó durante aproximadamente 3 minutos y luego se llenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con agua (3 x 200 mL), salmuera (200 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1~10/1) para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (7,9%) g, 99%).

Etapa 8: 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo

15 A una solución de 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo (8 g, 18,2 mmol) en acetato de etilo (450 mL) se le agregó 10% de paladio sobre carbonato (1,83 g), solución de HCl 1 N (2,5 mL) y se agitó por debajo de 0,4 MPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo como un sólido marrón (7,4 g, 99%).

Etapa 9: 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-(N-(metilsulfonilmetil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxilato de etilo

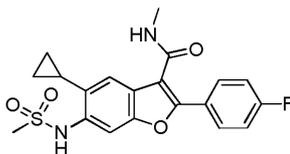
25 A una solución de 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo (7,4 g, 18,06 mmol) en diclorometano seco (170 mL) a -15 °C bajo atmósfera de N₂ se le agregó TEA seco (6,73 mL, 45,15 mmol) y luego cloruro de metanosulfonilo (4,91 mL, 63,2 mmol) gota a gota. La solución agitada se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-(N-(metilsulfonilmetil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxilato de etilo (9,2 g, 99 %).

Etapa 10: Ácido 5-ciclopropil-2-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxílico

30 Se agregó hidróxido de potasio (15,1 g, 270 mmol) a una solución de 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-(N-(metilsulfonilmetil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxilato de etilo en etanol (64 mL) y agua (32 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a reflujo durante 1 hora y luego se concentró al vacío. El sólido restante se disolvió en agua y la solución se acidificó con HCl 1 N (250 mL) hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró y luego se secó para proporcionar ácido 5-ciclopropil-2-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxílico (8,7 g, rendimiento cuantitativo).

Etapa 11: 2-(4-Clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

40 A una solución del ácido 5-ciclopropil-2-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxílico (5 g, 11,52 mmol) en DMF seco (30 mL) se le agregó DIPEA (3,3 g, 25,34 mmol) y HATU (5,15 g, 13,5 mmol) a 20 °C. Después de 15 minutos, se agregó gota a gota metilamina 2M en THF (23,04 mL, 46,08 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 2 horas antes de agregar agua (60 mL). La mezcla se extrajo con EA (3 x 200 mL), se lavó con agua (2 x 200 mL), se secó y se concentró para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida como un sólido marrón (4,7 g, 97%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,32 (br s, 1 H), 8,45 (q, 1 H), 7,90 (d, 2 H), 7,53 - 7,64 (m, 3 H), 7,16 (s, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 2,83 (d, 3 H), 2,21 - 2,37 (m, 1 H), 0,94 - 1,05 (m, 2 H), 0,64 - 0,73 (m, 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 419 (M+H⁺).

Compuesto intermedio 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamidaEtapa 1: 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

55 Utilizando artículos de vidrio secados al horno y bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó cloruro de cinc anhidro (25 g, 183 mmol) en metanol anhidro (60 mL) y luego se calentó a una temperatura interna de 75 °C. Se agregó 4-fluorobenzoiacetato de metilo (39,6 g, 202 mmol) como una sola porción, seguido de la adición gota a gota de una solución de p-benzoquinona (19,83 g, 183 mmol) en diétil éter anhidro (500 mL) durante 4 horas. Esto se realizó con una destilación simultánea de éter de la mezcla de reacción, de modo que el volumen de reacción permaneció aproximadamente constante (una temperatura del baño de 140 °C mantuvo una temperatura interna inicialmente a

60

75 °C y luego aumentó gradualmente hasta un máximo de 115 °C). 2,5 horas después del inicio de la adición de benzoquinona, se agregó más metanol (20 mL) para facilitar la agitación. Después de que se completó la adición de benzoquinona, el calentamiento de la mezcla de reacción a 100 °C (interna) continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (500 mL) y acetato de etilo (800 mL). Los sólidos insolubles se eliminaron de la solución bifásica por filtración y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo marrón se suspendió en diclorometano caliente (225 mL) y la mezcla se dejó reposar en un refrigerador durante 18 horas. Los sólidos resultantes se filtraron de la solución marrón oscura, se lavaron con un pequeño volumen de diclorometano y luego se secaron al vacío para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 285 (M-1).

Etapas 2: 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (18,86 g, 65,9 mmol), bromuro de isopropilo (24,74 mL, 264 mmol) y carbonato de cesio (42,9 g, 132 mmol) en N-metil-2-pirrolidona seca (191 mL) se agitó a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La suspensión espesa resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se agregó una solución acuosa amoniacal al 7% (200 mL) con agitación rápida. Esta mezcla se extrajo con heptano (700 mL) y luego la fase acuosa se separó. Se agregó acetato de etilo (~ 100 mL) a la fase orgánica y la mezcla resultante se agitó y luego se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar un aceite marrón que cristalizó al dejarlo en reposo durante la noche. Este material se recrystalizó en metanol caliente y el sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y finalmente se secó al vacío para obtener 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 329 (M + 1). Las aguas madre de la primera recrystalización se recrystalizaron por segunda vez para proporcionar un lote adicional de 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo.

Etapas 3: 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (6,16 g, 18,76 mmol) en cloroformo (22 mL) a -15 °C se agregó gota a gota una solución fría de ácido nítrico al 70% (11 mL, 172 mmol) en cloroformo (22 mL). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con agua (50 mL) y la fase orgánica se separó con un tubo de filtro hidrófobo y luego se evaporó al vacío para proporcionar un sólido marrón. El sólido se trituró en metil terc-butil éter (25 mL) y el polvo amarillo pálido resultante se retiró por filtración, se lavó con heptano y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 764 (2M+ NH₄)⁺.

Etapas 4: 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada de 2-(4-fluorofenil)-5-[(1-metiletil)oxi]-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (5,237 g, 14,03 mmol) en diclorometano seco (70 mL) a -15 °C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano (23,85 mL, 23,85 mmol) durante 30 minutos usando una bomba de jeringa. La mezcla de reacción de color marrón oscuro-rojo se vertió sobre hielo (~250 mL). Se dejó fundir el hielo y la mezcla se extrajo con diclorometano (~450 mL). La fase orgánica se separó mediante un tubo de filtro hidrófobo y se evaporó al vacío para proporcionar el 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. RMN de ¹H (d₆-DMSO): δ 10,97 (1H, br, S), 8,34 (1H, s), 8,07 (2H, dd), 7,67 (1H, s), 7,43 (2H, t), 3,86 (3H, s).

Etapas 5: 2-(4-fluorofenil)-6-nitro-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

A una mezcla agitada enfriada con hielo de 2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (4,915 g, 14,84 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,181 g, 1,484 mmol) en diclorometano anhidro (130 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se le agregó trietilamina (3,10 mL, 22,26 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (3,76 mL, 22,26 mmol). Después de 50 minutos a 0 °C, se agregó agua y se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 M y agua. Los extractos orgánicos se secaron con un tubo de filtro hidrofóbico y se evaporaron para proporcionar el 2-(4-fluorofenil)-6-nitro-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 481 (M+ NH₄)⁺.

Etapas 6: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

Se agitaron 2-(4-fluorofenil)-6-nitro-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (7,12 g, 15,37 mmol), ácido ciclopropilborónico (2,19 g, 25,5 mmol), fluoruro de potasio (3,26 g, 56,1 mmol), bromuro de sodio (1,75 g, 17,01 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0) (0,85 g, 0,736 mmol) juntos bajo atmósfera de nitrógeno en una mezcla de tolueno (90 mL) y agua (2,25 mL) y se calienta a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó con un tubo de filtro hidrófobo y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo al 0-5% en ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para proporcionar 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 728 (2M+ NH₄)⁺.

Etapa 7: 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

5 Una solución de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (3,175 g, 8,94 mmol) en acetato de etilo (250 mL) que contiene HCl 2M (17 gotas) se agitó con 10% de paladio sobre carbono (0,951 g, 0,894 mmoles) bajo una atmósfera de hidrógeno a 21 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar un sólido verde oscuro. Este se disolvió en diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se separó por frita hidrófoba, luego se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (m/z , ES^+) = 326 (M+ H+).

Etapa 8: 6-[bis(metilsulfonil)amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

15 Una solución de 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (1,96 g, 6,02 mmol) y trietilamina (2,52 mL, 18,07 mmol) en diclorometano seco (40 mL) se enfrió (baño de hielo) a 0 °C, luego se trató con cloruro de metanosulfonilo (1,174 mL, 15,06 mmol). La reacción se agitó a 0 °C (baño de hielo) durante 2 horas. Se agregó agua (100 mL) y los extractos orgánicos se extrajeron 3 veces con diclorometano, se secaron utilizando una frita hidrófoba y se evaporaron a sequedad para proporcionar el 6-[bis(metilsulfonil)amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (m/z , ES^+) = 482 (M+ H+).

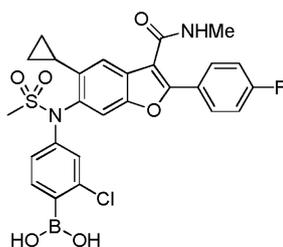
Etapa 9: Ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-3-carboxílico

25 Una suspensión de 6-[bis(metilsulfonil)amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (2,88 g, 5,98 mmol) en etanol (50 mL) y agua (25 mL) se trató con hidróxido de potasio (6,71 g, 120 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 hora (la suspensión se disolvió al calentarla). La reacción se concentró al vacío, se agregó agua (100 mL) y la solución se acidificó con HCl 2 M (50 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con HCl 0,5 M y luego se disolvió en metanol. Esta solución se evaporó a sequedad y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno para proporcionar ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-3-carboxílico. LCMS (m/z , ES^+) = 390 (M+ H+).

Etapa 10: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

35 Una solución de ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-3-carboxílico (2,52 g, 6,47 mmol), HATU (2,95 g, 7,77 mmol) y trietilamina (1,984 mL, 14,24 mmol) en diclorometano seco (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se trató con metilamina (16,18 mL, 32,4 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La reacción se diluyó con diclorometano (300 mL) y solución de bicarbonato de sodio (200 mL) y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano (150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido blancuzco. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano al 0-100% seguido de metanol/diclorometano al 10%) para proporcionar un sólido blanco. El sólido se disolvió en metanol-cloroformo caliente (10% v/v), se preabsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano al 0-10%) para proporcionar la 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-3-carboxamida. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,30 (br s, 1 H), 8,42 (q, 1 H), 7,88 - 7,98 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,37 (t, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 2,83 (d, 3 H), 2,23 - 2,36 (m, 1 H), 0,93 - 1,05 (m, 2 H), 0,65 - 0,74 (m, 2 H). LCMS (m/z , ES^+) = 403 (M+ H+).

50 **Ejemplo de referencia 1: Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metil sulfonamido)fenil)borónico**

Etapa 1: 6-(N-(3-cloro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

55 Una mezcla de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (12,5 g, 31,1 mmol), 2-cloro-4-fluoronitrobenzoceno (10,9 g, 62,1 mmol) y carbonato de potasio (12,9 g, 93,0 mmol) en 130 mL de DME/agua 4:1 en un matraz sellado se calentó a 100 °C con agitación. Se preparó una reacción a escala idéntica de

12,5 g en un segundo recipiente sellado. Los recipientes de reacción se mantuvieron a 100 °C durante 70 horas, se enfriaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 18 horas adicionales. Las mezclas de reacción combinadas se repartieron entre EtOAc (300 mL) y agua (600 mL) y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 150 mL de EtOAc. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera medio saturada (1 x), salmuera saturada (1 x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida. El sólido amarillo pardo resultante se recrystalizó en EtOAc/éter para proporcionar el compuesto del título (22,3 g, 64%) como un sólido blancuzco. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 558 (M+ H⁺).

Etapa 2: 6-(N-(4-Amino-3-clorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una solución de 6-(N-(3-cloro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (11,0 g, 19,7 mmol) en THF/MeOH 1:1 (75 mL) se sometió a hidrogenación a 275,79 kPa en presencia de platino sulfurado al 5% sobre carbono (0,560 g). Después de 4 horas, se agregó una porción adicional de catalizador (0,250 g). Después de otras 16 horas, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó en hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (10,3 g, 99%) como un sólido blanco. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 528 (M+ H⁺).

Etapa 3: 6-(N-(4-Bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

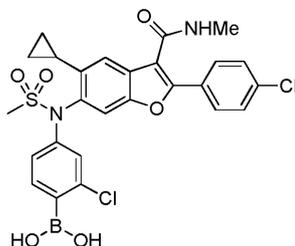
A un matraz de 3 bocas de 1 L equipado con un agitador mecánico se le agregó 6-(N-(4-amino-3-clorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida (10,0 g, 18,9 mmol) seguido de acetonitrilo (200 mL) y luego HBr acuoso al 48% (200 mL). Se produjo una suspensión gruesa y grumosa que se agitó vigorosamente durante 30 minutos para proporcionar una suspensión más uniforme. El recipiente de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo durante 30 minutos y la mezcla se trató con una solución de nitrito de sodio (1,96 g, 28,4 mmol) en agua (20 mL) mediante un embudo de adición durante 5 minutos. La suspensión amarilla resultante se agitó en el baño de hielo durante 1,5 horas y luego se trató con CuBr (4,1 g, 28,4 mmol) en pequeñas porciones durante 5 minutos. Esto proporcionó una solución de color marrón oscuro que se calentó a 60 °C (temperatura interna) con agitación continua. Después de 40 minutos a temperatura elevada, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla agitada rápidamente de bisulfito de sodio acuoso al 5% (600 mL) y EtOAc (800 mL). Las fases se separaron y la solución acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 150 mL de EtOAc. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de sodio acuoso al 5% (2 x 150 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 300 mL), salmuera saturada (1 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida para proporcionar una espuma amarilla. Este material se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de hexano/EtOAc 9:1 hasta EtOAc). Durante la concentración de las fracciones puras se cristalizó un sólido blanco. Después de concentrarse hasta una suspensión espesa, la mezcla se diluyó con 150 mL de hexano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió por filtración en un embudo de fritas medio y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,55 g, 76%) en forma de un sólido cristalino blanco. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 591,593 (M+ H⁺).

Etapa 4: Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico

A un matraz de 350 mL con tapón de rosca equipado con un agitador magnético se agregó 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida (8,54 g, 14,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (18,3 g, 72,1 mmol), acetato de potasio (7,08 g, 72,1 mmol), complejo de Pd(II)(dppf)Cl₂ y diclorometano (0,589 g, 0,721 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (150 mL). La mezcla se roció con nitrógeno durante 10 minutos. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 80 °C con agitación. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (400 mL). La solución negra resultante se lavó con agua (2x), salmuera saturada (1x) y se secó sobre sulfato de sodio. Mientras se agitaba con sulfato de sodio, se agregó Celite para facilitar la eliminación del material negro insoluble que permanecía suspendido en solución. La mezcla se filtró a través de una fritas mediana para proporcionar un filtrado marrón dorado que se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 300 mL de THF y la solución resultante se enfrió en un baño de agua con hielo. La solución se trató con HCl acuoso 1 N (120 mL) seguido de peryodato de sodio (46,3 g, 216 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de sodio acuoso al 5% (4x), salmuera saturada (2x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 2 partes: DCM a EtOAc durante 15 minutos, luego se cambian los disolventes a A = DCM/MeOH 9:1, B = DCM; gradiente de 100% B a 65% A durante 4 minutos, luego un 65% de A isocrático durante 15 minutos) para proporcionar una espuma de color castaño claro (7,28 g). Este material se disolvió en acetonitrilo (75 mL) y la solución se agitó con una rápida adición gota a gota de HCl acuoso 0,25 N (175 mL) durante un período de 20 minutos. Se produjo una suspensión blanca que se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el sólido se recogió por filtración en un embudo de fritas media. La torta del filtro se lavó con agua (2x), se secó con aire de succión durante 30 minutos y luego se secó al

vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (5,90 g, 74%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,90 - 7,97 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 4 H), 7,26 (t, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,07 - 2,17 (m, 1 H), 0,69 - 1,08 (m, 3 H), 0,49 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 557 ($\text{M} + \text{H}^+$).

5 **Ejemplo de referencia 2: Ácido (2-cloro-4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metil sulfonamido)fenil)borónico**



10 Etapa 1: 6-(N-(3-cloro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (2,00 g, 4,77 mmol), 2-cloro-4-fluoronitrobenzoceno (1,68 g, 9,55 mmol) y carbonato de potasio (1,98 g, 14,3 mmol) en DME/agua 4:1 (20 mL) en un recipiente sellado se calentó a 100 °C con agitación. Después de 18 horas, la mezcla se trató con una porción adicional de 2,00 g de carbonato de potasio, se calentó a 100 °C durante otras 15 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. Después de separar las fases, la porción acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de EtOAc. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con agua (2x), salmuera (1x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida. El material crudo se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de DCM hasta DCM/EtOAc 7:3) para proporcionar una espuma amarilla pegajosa. Este material se cristalizó en hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1,78 g, 65%) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS (m/z , ES^+) = 574 ($\text{M} + \text{H}^+$).

25 Etapa 2: 6-(N-(4-amino-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una solución de 6-(N-(3-cloro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,500 g, 0,870 mmol) en MeOH/THF 3:1 (30 mL) se sometió a hidrogenación a 310,26 kPa en presencia de platino sulfurado al 5% sobre carbono (50 mg). Después de 18 horas, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó en hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 95%) en forma de un sólido blancuzco. LCMS (m/z , ES^+) = 544 ($\text{M} + \text{H}^+$).

35 Etapa 3: 6-(N-(4-Bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

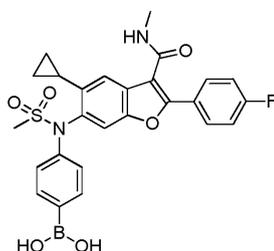
Una suspensión agitada de 6-(N-(4-amino-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,421 g, 0,773 mmol) en 25 mL de acetonitrilo se trató con 25 mL de HBr acuoso al 48% y la suspensión resultante se enfrió en un baño de agua con hielo. A la mezcla se le agregó una solución de nitrito de sodio (0,056 g, 0,812 mmol) en 2 mL de agua. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se agregó una porción adicional de 14 mg de nitrito de sodio en 1 mL de agua. Después de agitar a 0 °C durante otros 30 minutos, la mezcla se trató con CuBr (0,130 g, 0,906 mmol) en cuatro porciones durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc y bisulfito de sodio acuoso saturado al 5%. La solución de EtOAc se lavó con bisulfito de sodio acuoso al 5% (2x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de hexano hasta hexano/EtOAc 3:7) seguido de recrystalización en hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,212 g, 45%) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 609 ($\text{M} + \text{H}^+$).

50 Etapa 4: Ácido (2-cloro-4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico

Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,205 g, 0,337 mmol), Bis(pinacolato)diboro (0,428 g, 1,69 mmol), acetato de potasio (0,165 g, 1,69 mmol) y complejo de Pd(II)(dppf)Cl₂ y diclorometano (0,0138 g, 0,017 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 mL) en un tubo sellado se roció con nitrógeno durante 10 minutos. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 80 °C con agitación. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con agua (2x), salmuera saturada (1x) y se secó sobre sulfato de sodio. Mientras se agitaba con sulfato de sodio, se agregó Celite para facilitar la eliminación del material negro insoluble que permanecía suspendido en solución. La mezcla se filtró a través de una frita mediana para proporcionar un filtrado marrón dorado que se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 mL de THF

5 y la solución resultante se enfrió en un baño de agua con hielo. La solución se trató con HCl acuoso 1 N (4 mL) seguido de peryodato de sodio (1,08 g, 5,05 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de sodio acuoso al 5% (4x), salmuera saturada (2x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 2 partes: DCM hasta EtOAc durante 15 minutos, luego se cambian los disolventes a A = DCM/MeOH 9:1, B = DCM; gradiente de 100% B a 65% A durante 4 minutos, luego 65% de A isocrático durante 15 minutos) para proporcionar una espuma de color castaño claro (0,142 g). Este material se disolvió en acetonitrilo (3 mL) y la solución se agitó con la adición gota a gota de HCl acuoso 0,25 N (10 mL) durante un período de 20 minutos. Se produjo una suspensión blanca que se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el sólido se recogió por filtración en un embudo de frita media. La torta del filtro se lavó con agua (2x), se secó con aire de succión durante 30 minutos y luego se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (0,119 g, 62%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,50 (q, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 7,92 (d, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 7,30 - 7,45 (m, 3 H), 7,19 (s, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,83 (d, 3 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 0,72 - 1,07 (m, 3 H), 0,52 (br s, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 573 (M+ H⁺).

20 **Ejemplo de referencia 3: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenilborónico**



Etapa 1: 6-(N-(4-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

25 Una mezcla de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-3-carboxamida (500 mg, 1,244 mmol), ácido 4-bromofenilborónico. (1,5 g, 7,464 mmol), acetato de cobre (II) monohidrato (372 mg, 1,866 mmol), trietilamina (252 mg, 2,488 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (1 g) en diclorometano (160 mL) se agitó durante 2 días. La solución se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-(N-(4-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (180 mg, 0,323 mmol, 26% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 557, 559 (M+ H⁺).

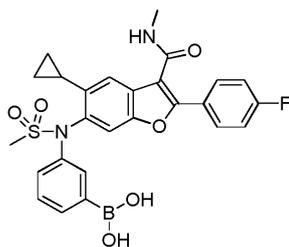
Etapa 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

35 Una suspensión de 6-(N-(4-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (150 mg, 0,269 mmol), acetato de potasio (80 mg, 0,807 mmol), bis(pinacolato)diboro (205 mg, 0,807 mmol) y el complejo Pd(dppf)Cl₂ y diclorometano (22 mg, 0,027 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se mantuvo a 95 °C con agitación durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (152 mg, 0,251 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 605 (M+ H⁺)

Etapa 3: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenilborónico

45 Una suspensión de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (152 mg, 0,251 mmol), ácido bencenoborónico soportado en polímero (480 mg, 1,255 mmol) y HCl 5 N acuoso (0,35 mL, 1,757 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil borónico (45 mg, 0,086 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (METANOL-*d*₄) δ: 7,98 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,22 - 2,18 (m, 1H), 1,10 - 0,37 (m, 4H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 523 (M+H⁺).

55 **Ejemplo de referencia 4: Ácido 3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenilborónico**



Etapa 1: 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

5 Una mezcla de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-3-carboxamida (500 mg, 1,24 mmol), ácido 3-bromofenilborónico (1,5 g, 7,46 mmol), acetato de cobre (II) monohidrato (372 mg, 1,87 mmol), trietilamina (252 mg, 2,49 mmol), tamices moleculares 4 Å (1 g) en diclorometano (160 mL) se agitó durante 2 días. El sólido se retiró por filtración, el filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (270 mg, 0,48 mmol, 39% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (m/z , ES^+) = 557, 559 ($M+H^+$).

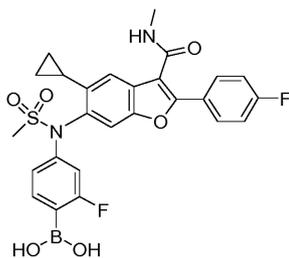
Etapa 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

15 Una suspensión de 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (240 mg, 0,43 mmol), acetato de potasio (128 mg, 1,29 mmol), bis(pinacolato)diboro (328 mg, 1,29 mmol) y el complejo Pd(dppf)Cl₂ y diclorometano (35 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se mantuvo a 95 °C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (269 mg, 0,45 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (m/z , ES^+) = 605 ($M+H^+$)

Etapa 3: Ácido 3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenilborónico

25 Una suspensión de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (269 mg, 0,45 mmol), ácido bencenoborónico soportado por polímero (770 mg, 2,23 mmol), HCl 5 N acuoso (0,62 mL, 3,12 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar ácido 3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenilborónico (41 mg, 0,078 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,77 - 7,38 (m, 4H), 7,32 - 7,25 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 1,10 - 0,37 (m, 4H). LCMS (m/z , ES^+) = 523 ($M+H^+$).

35 **Ejemplo de referencia 5: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilborónico**



Etapa 1: 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

45 Una suspensión de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (261 mg, 1,64 mmol) y 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-[(metilsulfonil) amino]-1-benzofurano-3-carbonamida (600 mg, 1,49 mmol) en dimetoxietano (0,8 mL) y agua (0,2 mL) se trató con carbonato de potasio (616,86 mg, 4,47 mmol) y se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (230 mg, 0,43 mmol, 29% de rendimiento) como un polvo amarillo. LCMS (m/z , ES^+) = 542 ($M+H^+$)

Etapa 2: 6-(N-(4-amino-3-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

5 Una mezcla de 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (230 mg, 0,43 mmol) y cloruro de estaño (291 mg, 1,29 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y etanol (5 mL) se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-(N-(4-amino-3-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (200 mg, 0,39 mmol, 90% de rendimiento) como un polvo amarillo.
10 LCMS (m/z , ES^+) = 512 (M+ H⁺)

Etapa 3: 6-(N-(4-bromo-3-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

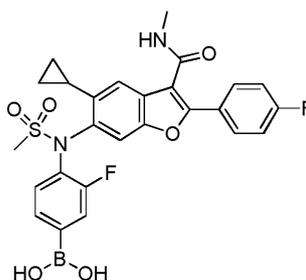
15 Una suspensión de 6-(N-(4-amino-3-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (200 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y solución acuosa de bromuro de hidrógeno (5 mL) se trataron con una solución acuosa de nitrito de sodio (29,6 mg, 0,43 mmol) a 0 °C con agitación durante 0,5 horas. Luego se agregó bromuro cuproso (64,3 mg, 0,45 mmol) a la solución en porciones a 0 °C y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-(N-(4-bromo-3-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (140 mg, 0,24 mmol, 61% de rendimiento) como un sólido blanco.
20 LCMS (m/z , ES^+) = 575, 577 (M+ H⁺)

Etapa 4: 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

25 Una suspensión de 6-(N-(4-bromo-3-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (140 mg, 0,24 mmol) y bis(pinacolato)diboro (914 mg, 3,60 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) se trató con PdCl₂(dppf)(19,6 mg, 0,024 mmol), acetato de potasio (47,04 mg, 0,48 mmol) y se mantuvo bajo atmósfera de N₂ con agitación 90 °C durante 4 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (140 mg, 0,22 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 623 (M+ H⁺)
30
35

Etapa 5: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilborónico

40 Una solución de 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (140 mg, 0,22 mmol) y HCl acuoso 1 N (2 mL) en THF anhidro (10 mL) se trató con ácido bencenoborónico soportado en polímero (5.000 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilborónico (50 mg, 0,092 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ 7,96 (dd, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,45 - 7,15 (m, 6H), 3,43 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,01 - 0,52 (m, 4H). LCMS (m/z , ES^+) = 541 (M+ H⁺)
45

Ejemplo de referencia 6: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluorofenilborónicoEtapa 1: 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-[(metilsulfonyl)amino]-1-benzofuran-3-carboxamida (402 mg, 1 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (318 mg, 2 mmol) y el carbonato de potasio (414 mg, 3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) y agua (5 mL) se calentaron a 100 °C durante 48 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua.

La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (420 mg, 0,77 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (m/z , ES⁺) = 542 (M+ H⁺)

Etapa 2: 6-(N-(4-amino-2-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una suspensión de 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (420 mg, 0,77 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (519 mg, 2,31 mmol) en acetato de etilo (15 mL) y etanol (15 mL) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con solución de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-(N-(4-amino-2-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (360 mg, 0,7 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (m/z , ES⁺) = 512 (M+ H⁺).

Etapa 3: 6-(N-(4-bromo-2-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A una solución de 6-(N-(4-amino-2-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (360 mg, 0,7 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó ácido bromhídrico (5 mL, 40% en agua) seguido de nitrito de sodio (49 mg, 0,77 mmol en 2 mL de agua) gota a gota a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, se agregó bromuro cuproso (115 mg, 0,8 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-(N-(4-bromo-2-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (240 mg, 0,42 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (m/z , ES⁺) = 575, 577 (M+ H⁺).

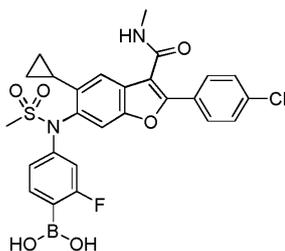
Etapa 4: 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una suspensión de 6-(N-(4-bromo-2-fluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (240 mg, 0,42 mmol), acetato de potasio (123 mg, 1,26 mmol), bis(pinacolato)diboro (533 mg, 2,1 mmol) y PdCl₂(dppf) (68,5 mg, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se calentó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno con agitación durante 16 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (200 mg, 0,32 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z , ES⁺) = 623 (M+ H⁺).

Etapa 5: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluorofenilborónico

Una suspensión de 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (200 mg, 0,32 mmol), ácido bencenoborónico soportado por polímero (600 mg, 1,60 mmol) y HCl acuoso 5 N (0,45 mL, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluorofenilborónico (61 mg, 0,11 mmol, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,97 - 7,79 (m, 2H), 7,57 (dd, 3H), 7,24 (dd, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 1,00 (d, 2H), 0,69 (s, 2H). LCMS (m/z , ES⁺) = 541 (M+ H⁺).

Ejemplo de referencia 7: Ácido 4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilborónico



Etapa 1: 6-(N-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

5 Una mezcla de 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metilsulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (2,0 g, 4,77 mmol), ácido (4-(benciloxi)-3-fluorofenil)borónico (1,762 g, 7,16 mmol), Cu(OAc)₂ (1,301 g, 7,16 mmol), trietilamina (3,33 mL, 23,87 mmol) y tamices moleculares en polvo de 3 Å (2 g) en CH₂Cl₂ (60 mL) se agitó en un matraz abierto al aire y equipado con un tubo de secado. Después de 12 horas, la mezcla se trató con ácido (4-(benciloxi)-3-fluorofenil)borónico adicional (1,762 g, 7,16 mmol) y Cu(OAc)₂ (1,301 g, 7,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró a través de Celite y el filtrado marrón oscuro se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-4%) para proporcionar el compuesto deseado que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluido (EtOAc/hexano al 0-40%) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido de color castaño claro (406 mg, 14%). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 619 (M+ H⁺).

Etapa 2: 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

20 Se disolvió 6-(N-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (350 mg, 0,565 mmol) en acetato de etilo (8,0 mL) y etanol (8,0 mL). Se agregó 10% de Pd/C (30,1 mg, 0,283 mmol) seguido de la adición de H₂ (1 atmósfera, balón). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró hasta sequedad y se enjuagó dos veces con hexano para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 529 (M+ H⁺).

Etapa 3: Trifluorometanosulfonato de 4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilo

30 Se agregó gota a gota Tf₂O (0,157 mL, 0,930 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a una suspensión de 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-hidroxifenilo)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (328 mg, 0,620 mmol) y piridina (0,251 mL, 3,10 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se agregó agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluido (EtOAc/hexano al 0-40%) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (410 mg, 83% de rendimiento). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 661 (M+ H⁺).

Etapa 4: 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

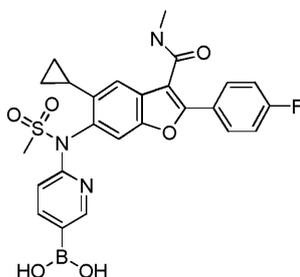
40 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenilo (170 mg, 0,257 mmol), acetato de potasio (76 mg, 0,772 mmol), bis(pinacolato)diboro (98 mg, 0,386 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,50 mg, 0,013 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL) se calentó a 80 °C en un tubo sellado bajo atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de gel de sílice y Celite. El filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto crudo en forma de una espuma de color castaño que se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 639 (M+ H⁺).

Etapa 5: Ácido (4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-fluorofenil)borónico

55 Se agregó peryodato de sodio (549 mg, 2,57 mmol) a una mezcla de 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (164 mg, 0,257 mmol) en THF (6 mL) y HCl 1 N (3,21 mL, 3,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con un Na₂S₂O₃ acuoso al 10%, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 56%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,52 (q, 1 H), 8,23 (br s, 1 H),

8,07 (s, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 7,64 (d, 2 H), 7,55 (t, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,07 - 7,10 (m, 1 H), 3,45 (s, 4 H), 2,85 (d, 3 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 1,00 (br s, 1 H), 0,82 (d, 2 H), 0,54 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 557 (M^+ H^+).

5 **Ejemplo de referencia 8: Ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)piridin-3-ilborónico**



10 Etapa 1: 6-(N-(5-bromopiridin-2-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

10 A una solución de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-3-carboxamida (400 mg, 1,00 mmol) en dimetilformamida (5 mL) a 0 °C se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1,5 mL, 1,50 mmol). Después de 1 hora, se agregó 5-bromo-2-fluoropiridina (350 mg, 2,00 mmol) y la agitación se mantuvo a 80 °C durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-(N-(5-bromopiridin-2-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (430 mg, 0,775 mmol, 77,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (m/z , ES^+) = 559 (M^+ H^+).

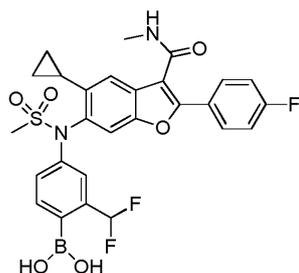
20 Etapa 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

25 Una suspensión de 6-(N-(5-bromopiridin-2-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (400 mg, 0,72 mmol), acetato de potasio (210 mg, 2,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (2721 mg, 10,71 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (58 mg, 0,071 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) en un recipiente de vidrio de pared gruesa para presión se mantuvo a 90 °C con agitación durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los filtrados se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (320 mg, 0,53 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 606 (M^+ H^+).

30 Etapa 3: Ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)piridin-3-il)borónico

35 Una suspensión de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (320 mg, 0,53 mmol), ácido bencenoborónico soportado en un polímero (862 mg, 2,65 mmol) y HCl acuoso 5 N (0,74 mL, 3,78 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La solución se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)piridin-3-il)borónico (80 mg, 0,153 mmol, 29% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de 1H (300 MHz, METANOL- d_4) δ 8,36 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,25 - 7,1 (m, 3H), 6,90 - 6,87 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,13 - 2,09 (m, 1H), 1,07 - 1,03 (m, 2H), 0,70 (m, 2H). LCMS (m/z , ES^+) = 524 (M^+ H^+).

45 **Ejemplo de referencia 9: (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(difluorometil)fenil)borónico**



Etapa 1: 2-(difluorometil)-4-fluoro-1-nitrobenzoceno

Se agregó lentamente trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,78 mL, 5,91 mmol) a una solución a 0 °C de 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (1 g, 5,91 mmol) en diclorometano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, 2,5 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 2-(difluorometil)-4-fluoro-1-nitrobenceno (1,13 g, cuantitativo) como un líquido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,26 (dd, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,28 - 7,56 (m, 2 H).

Etapa 2: 5-ciclopropil-6-(N-(3-(difluorometil)-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una solución de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (1,00 g, 2,49 mmol), 2-(difluorometil)-4-fluoro-1-nitrobenceno (1,13 g, 5,91 mmol) y K₂CO₃ (0,85 g, 6,15 mmol) en HMPA (6,2 mL) se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-80%) para proporcionar el compuesto del título (1,45 g, 97%) como un sólido amarillo. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 574,3 (M+ H⁺).

Etapa 3: 6-(N-(4-amino-3-(difluorometil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una solución de 5-ciclopropil-6-(N-(3-(difluorometil)-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,45 g, 2,53 mmol) y el 10% de Pd/C (catalítico) en MeOH (15 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (137,90 kPa) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título (0,87 g, 63%) en forma de un sólido blanco. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 544,3 (M+ H⁺).

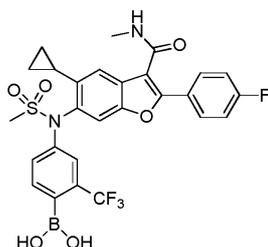
Etapa 4: 6-(N-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó nitrito de sodio (0,12 g, 1,75 mmol) a una solución a 0 °C de 6-(N-(4-amino-3-(difluorometil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,87 g, 1,59 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y HBr acuso (48%) (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se agregó bromuro de cobre (I) (0,27 g, 1,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 2 h y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título (0,38 g, 39%) en forma de una espuma blanca. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 607, 609 (M+ H⁺).

Etapa 5: Ácido(4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(difluorometil)fenil)borónico

Una solución de 6-(N-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,20 g, 0,33 mmol), acetato de potasio (0,13 g, 1,32 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,027 g, 0,033 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,25 g, 0,99 mmol) en 1,4-dioxano (4,12 mL) se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 3 h 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo marrón se disolvió en 10 mL de THF y 5 mL de HCl 1 M. Se agregó NaIO₄ (0,56 g, 2,63 mmol) y la suspensión se agitó durante 1 h y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía de fase inversa (CH₃CN/H₂O al 5-100% (ácido fórmico al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (0,085 g, 45%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,90 - 7,97 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,43 - 7,61 (m, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 6,65 - 7,01 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,08 - 2,21 (m, 1 H), 0,35 - 1,10 (m, 4 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 573,3 (M+ H⁺).

Ejemplo de referencia 10: (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(trifluorometil)fenil)borónico



Etapa 1: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

5 Una solución de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (1,00 g, 2,49 mmol), 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benceno (1,04 g, 4,97 mmol), K₂CO₃ (1,03 g, 7,45 mmol) en HMPA (6,2 mL) se agitó a 60 °C durante 15 h.

10 La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título (1,37 g, 93%) como un sólido anaranjado. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 592,2 (M+ H⁺).

Etapa 2: 6-(N-(4-amino-3-(trifluorometil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

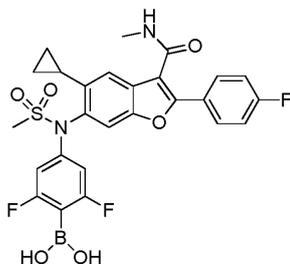
15 Una solución de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (1,37 g, 2,31 mmol) y 10% de Pd/C (catalítico) en MeOH (23 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (68,95 kPa) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, cuantitativo) como un sólido blanco. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 562,3 (M+ H⁺).

Etapa 3: 6-(N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

25 Se agregó nitrito de sodio (0,18 g, 2,55 mmol) a una solución a 0 °C de 6-(N-(4-amino-3-(trifluorometil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,3 g, 2,32 mmol) en acetonitrilo (14 mL) y HBr acuoso (48%) (14 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se agregó bromuro de cobre (I) (0,40 g, 2,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título (1,06 g, 73%) en forma de una espuma blanca. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 625,2, 627,2 (M+ H⁺).

Etapa 4: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(trifluorometil)fenil) borónico

35 Una solución de 6-(N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,20 g, 0,32 mmol), acetato de potasio (0,13 g, 1,28 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,026 g, 0,032 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,24 g, 0,96 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo marrón se disolvió en 10 mL de THF y 5 mL de HCl 1 M. Se agregó NaIO₄ (0,64 g, 3,20 mmol) y la suspensión se agitó durante 3 h y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía de fase inversa (CH₃CN/H₂O al 5-100% (ácido fórmico al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (0,092 g, 49%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,85 - 8,00 (m, 3 H), 7,59 - 7,72 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,12 (tt, 1 H), 0,28 - 1,10 (m, 4 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 591,3 (M+ H⁺).

Ejemplo de referencia 11: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2,6-difluorofenil)borónico

50 Etapa 1: 5-ciclopropil-6-(N-(3,5-difluoro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

55 Una solución de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (1,00 g, 2,49 mmol), 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenceno (0,91 g, 5,11 mmol), K₂CO₃ (1,06 g, 7,67 mmol) en HMPA (7 mL) se agitó a 50 °C durante 8 h. Se agregó una porción adicional de 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenceno (0,91 g, 5,11 mmol) y la mezcla de

reacción se agitó a 50 °C durante otras 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en CH₂Cl₂:acetona 1:1. El isómero deseado precipitó y se recogió por filtración al vacío y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,92 g, 65%) en forma de un sólido blanco. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 560,2 (M + H).

Etapa 2: 6-(N-(4-amino-3,5-difluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una solución de 5-ciclopropil-6-(N-(3,5-difluoro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,65 g, 1,16 mmol) y cloruro de estaño (II) (0,66 g, 3,49 mmol) en EtOAc (10 mL) y etanol (10 mL) se calentaron a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y la suspensión se filtró a través de Celite. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0 - 50%) para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, 55%) en forma de un sólido blanco. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 530,2 (M+ H+).

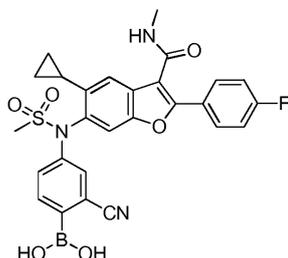
Etapa 3: 6-(N-(4-bromo-3,5-difluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó nitrito de sodio (0,034 g, 0,49 mmol) a una solución a 0 °C de 6-(N-(4-amino-3,5-difluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,235 g, 0,444 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y HBr acuoso (48%) (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se agregó bromuro de cobre (I) (0,076 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título (0,094 g, 36%) en forma de una espuma blanca. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 593,2, 595,2 (M+ H+).

Etapa 4: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2,6-difluorofenil)borónico

Una solución de 6-(N-(4-bromo-3,5-difluorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,093 g, 0,157 mmol), acetato de potasio (0,062 g, 0,627 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,013 g, 0,016 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,080 g, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 mL) se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo marrón se disolvió en 5 mL de THF y 2,5 mL de HCl 1 M. Se agregó NaIO₄ (0,27 g, 1,25 mmol) y la suspensión se agitó durante 2,5 h y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía de fase inversa (CH₃CN/H₂O al 5-100% (ácido fórmico al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, 19%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,91 - 7,98 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 6,82 - 6,92 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 0,70 - 1,07 (m, 3 H), 0,54 (br s, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 559,3 (M+ H+).

Ejemplo de referencia 12: Ácido (2-ciano-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico



Etapa 1: 6-(N-(3-ciano-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzonitrilo (1,280 mL, 11,18 mmol), 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (3,0 g, 7,45 mmol) y K₂CO₃ (3,09 g, 22,36 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y agua (7,5 mL) en un tubo sellado se calentó a 80 °C durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró y el sólido blancuzco se lavó con agua y luego se secó al vacío para proporcionar el producto crudo deseado en forma de un sólido amarillo (80% de pureza, 3,9 g, 76%). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 549 (M+ H+)

Etapa 2: 6-(N-(4-amino-3-cianofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó gota a gota una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (7,24 g, 41,6 mmol) en agua (70 mL) a una solución de 6-(N-(3-ciano-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (3,8 g, 6,93 mmol) en THF a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante la noche. Se agregó H_2O a la mezcla y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con EtOAc al 0-20% en DCM para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (2,67 g, 74,3%). LCMS (m/z , ES^+) = 519 (M^+ H^+)

Etapa 3: 6-(N-(4-bromo-3-cianofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó gota a gota tBuNO_2 (0,859 mL, 7,23 mmol) a una solución de CuBr_2 (1,292 g, 5,79 mmol) en acetonitrilo (10 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 10 minutos y luego se agregaron porciones de una suspensión de 6-(N-(4-amino-3-cianofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,5 g, 2,89 mmol) en acetonitrilo (40 mL) a la solución anterior. Se agitó durante 30 minutos a 50°C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 1 N enfriado con hielo y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% y salmuera, y luego se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con EtOAc al 0-5% en DCM para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma blanca (1,18 g, 70%). LCMS (m/z , ES^+) = 583 (M^+ H^+)

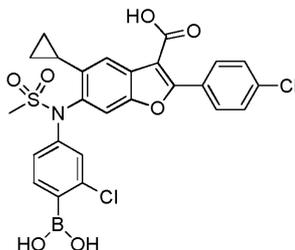
Etapa 4: 6-(N-(3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-cianofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (100 mg, 0,172 mmol), acetato de potasio (67,4 mg, 0,687 mmol), bis(pinacolato)diboro (87 mg, 0,343 mmol) y dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (12,67 mg, 0,017 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL) se mantuvo a 90°C en un tubo sellado bajo atmósfera de N_2 durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y Celite y luego se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto crudo en forma de espuma de color castaño que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z , ES^+) = 630 (M^+ H^+).

Etapa 5: Ácido (2-ciano-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico

El 6-(N-(3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (108 mg, 0,172 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4,0 mL). Se agregó HCl 1 M (2,059 mL, 1,029 mmol) seguido de peryodato de sodio (294 mg, 1,373 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La fase orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10%, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo crudo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/ H_2O al 10-100% con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (58 mg, 62%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,60 (br s, 1 H), 8,48 (q, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 2 H), 7,73 - 7,80 (m, 2 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,41 (t, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 2,84 (d, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 0,99 (br s, 1 H), 0,85 (br s, 2 H), 0,45 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 548 (M^+ H^+).

Ejemplo de referencia 13: Ácido 6-(N-(4-borono-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxílico



Etapa 1: 6-((4-bromo-3-clorofenil)amino)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo

Se agregó NEt_3 (0,490 mL, 3,51 mmol) a una suspensión de ácido (4-bromo-3-clorofenil)borónico (364 mg, 1,546 mmol) en DCM (7 mL) y la solución resultante se agregó gota a gota a la mezcla de 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,405 mmol), acetato de cobre (II) (281 mg, 1,546 mmol), tamices moleculares de 3Å (1 g) y NEt_3 (0,490 mL, 3,51 mmol) en DCM (7 mL) agitando vigorosamente a temperatura ambiente, abierto al aire en un matraz equipado con un tubo de secado. Después de agitar durante 4

horas a temperatura ambiente, se agregó gota a gota otra solución de NEt_3 (0,490 mL, 3,51 mmol) y ácido (4-bromo-3-clorofenil)borónico (364 mg, 1,546 mmol) en DCM (7 mL) a la mezcla de reacción, seguido por más acetato de cobre (II) (281 mg, 1,546 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días y se agregó gota a gota más solución de NEt_3 (0,490 mL, 3,51 mmol) y ácido (4-bromo-3-clorofenil)borónico (364 mg, 1,546 mmol) en DCM (7 mL) con adición de acetato de cobre (II) (281 mg, 1,546 mmol). Después de 2 h, se agregó EtOAc seguido de Celite. La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se filtró a través de una capa de Celite y la solución marrón se concentró hasta sequedad. Se agregó EtOAc seguido de agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó en gel de sílice (hex/EtOAc) para proporcionar 6-((4-bromo-3-clorofenil) amino)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo (685 mg, 1,231 mmol, 88% de rendimiento) como una espuma naranja. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 2 H), 7,58 - 7,65 (m, 3 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 4,36 (q, 2 H), 1,95 - 2,12 (m, 1 H), 1,36 (t, 3 H), 0,93 - 1,05 (m, 2 H), 0,57 - 0,71 (m, 2 H).

Etapa 2: 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo

Se agregó gota a gota una solución 1 M de LiHMDS en THF (1,049 mL, 1,049 mmol) a una solución de 6-((4-bromo-3-clorofenil)amino)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo (440 mg, 0,807 mmol) en THF (15 mL) a -78°C . Después de agitar durante 45 min, la solución roja se agregó gota a gota a través de una cánula a una solución de MsCl (0,252 mL, 3,23 mmol) en THF (1 mL) a -78°C . Una vez completada la adición, la solución amarilla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron agua (150 mL) y EtOAc (150 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó en gel de sílice (hex/EtOAc) para proporcionar el 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo (259 mg, 0,395 mmol, 49% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 7,78 (d, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 3 H), 7,62 (s, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 4,35 (q, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 2,10 - 2,22 (m, 1 H), 1,34 (t, 3 H), 0,69 - 1,13 (m, 3 H), 0,42 (br s, 1 H).

Etapa 3: Ácido 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxílico

Se agregó una solución 1 M de NaOH (1,877 mL, 1,877 mmol) a una solución de 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxilato de etilo (234 mg, 0,375 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se formó un precipitado blanco pero el material de partida aún es evidente por LCMS. Se añadieron THF (3 mL) y una solución 4 N de NaOH (1 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Se agregó EtOAc y la capa acuosa se tornó ácida con la adición de HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el ácido 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofurano-3-carboxílico (220 mg, 0,351 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 594,0 (M-H).

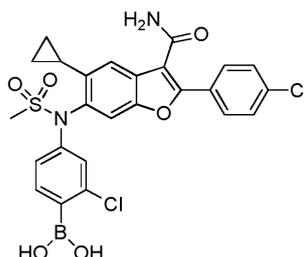
Etapa 4: Ácido 6-(N-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxílico

Un matraz que contiene ácido 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxílico (100 mg, 0,168 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (85 mg, 0,336 mmol), acetato de potasio (65,9 mg, 0,672 mmol) y el aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (13,72 mg, 0,017 mmol) se evacuó y se purgó con nitrógeno (2x), luego se agregó 1,4-dioxano (4 mL) y la mezcla se calentó a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y se agregó agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se usó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa 5: Ácido 6-(N-(4-borono-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxílico

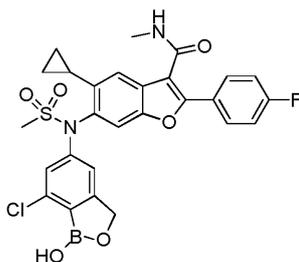
Una solución de ácido 6-(N-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxílico (110 mg, 0,171 mmol) y peryodato de sodio (183 mg, 0,856 mmol) en THF (14 mL) y HCl 1 N acuoso (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregaron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (agua/ACN + ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el ácido 6-(N-(4-borono-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxílico (24 mg, 0,041 mmol, 24% de rendimiento) como un polvo blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,31 (br s, 1 H), 8,33 (s, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 7,52 - 7,70 (m, 3 H), 7,37 - 7,48 (m, 2 H), 7,34 (dd, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,09 - 2,22 (m, 1 H), 0,64 - 1,11 (m, 3 H), 0,47 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 558,1 (M-H).

Ejemplo de referencia 14: Ácido (4-(N-(3-carbamoil-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-clorofenil)borónico



Se agregó HATU (27,1 mg, 0,071 mmol) a una solución de ácido 6-(N-(4-borono-3-clorofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-3-carboxílico (20 mg, 0,036 mmol) y base de Hunig (0,031 mL, 0,179 mmol) en DMF (3 mL). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó una solución 2 M de amoníaco en MeOH (0,357 mL, 0,714 mmol) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (agua/MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el ácido (4-(N-(3-carbamoi-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropilbenzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-clorofenil)borónico (9 mg, 0,015 mmol, 43% de rendimiento) como un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,33 (s, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,94 - 8,01 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 2 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 2,05 - 2,21 (m, 1 H), 1,02 (br s, 1 H), 0,83 (br s, 2 H), 0,53 (br s, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 559,2 (M+ H⁺).

Ejemplo 15: 6-(N-(7-chloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida



Etapa 1: 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoi)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo

Una solución de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (1,0 g, 2,49 mmol), 5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (0,99 g, 4,97 mmol) y carbonato de potasio (1,03 g, 7,45 mmol) en HMPA (6,2 mL) se agitó a 60 °C durante 3 días. La solución se diluyó con EtOAc y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-80%) para proporcionar el compuesto del título (1,33 g, 92 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,99 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 9,09, 2,64 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 2,64 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 5,80 (d, *J* = 4,59 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,02 (d, *J* = 4,98 Hz, 3 H), 1,91 (tt, *J* = 8,37, 5,31 Hz, 1 H), 1,01 (br s, 1 H), 0,89 (br s, 1 H), 0,73 - 0,85 (m, 1 H), 0,58 (br s, 1 H).

Etapa 2: 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoi)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo

Una solución de 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoi)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo (1,33 g, 2,29 mmol) y 10% de Pd/C (cat.) en MeOH (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (103,42 kPa) durante 1,5 h. La solución se filtró a través de Celite y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,26 g, cuantitativo) como un sólido amarillo claro que se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoi)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo

Una solución de 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoi)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo (1,60 g, 2,91 mmol) y NCS (0,39 g, 2,91 mmol) en 80 mL de CH₃CN se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Se agregó NCS adicional (0,39 g, 2,91 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante otros 30 minutos, se evaporó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0 - 70%) para proporcionar el compuesto del título (1,29 g, 76%) como un sólido rosa claro. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,00 (d, *J* = 2,54 Hz, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,65 (d, *J* = 2,63 Hz, 1 H),

7,43 (s, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H), 6,36 (br s, 2 H), 5,85 (d, $J = 4,78$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 2,98 (d, $J = 4,88$ Hz, 3 H), 2,15 - 2,30 (m, 1 H), 0,31 - 1,11 (m, 4 H).

Etapa 4: 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo

Se agregó nitrito de sodio (0,17 g, 2,42 mmol) a una solución a 0 °C de 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo (1,29 g, 2,20 mmol) en acetonitrilo (7,3 mL) y HBr acuoso al 48% (7,3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se agregó bromuro de cobre (I) (0,38 g, 2,64 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título (1,24 g, 86%) en forma de una espuma blanca. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,86 - 7,93 (m, 2 H), 7,50 - 7,63 (m, 4 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 5,79 (br s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,01 (d, $J = 4,88$ Hz, 3 H), 1,94 - 2,04 (m, 1 H), 0,76 - 1,09 (m, 3 H), 0,55 (br s, 1 H).

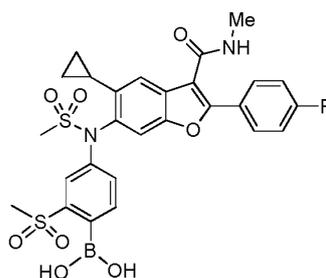
Etapa 5: 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó gota a gota una solución de LiBH_4 (2,85 mL, 5,71 mmol) (2M en THF) a una solución a 0 °C de 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo (1,24 g, 1,90 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (13,5 mL) y metanol (1,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se inactivó con NaOH 1 M. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El alcohol crudo se recogió en THF (14 mL). Se añadieron DIEA (1,0 mL, 5,71 mmol) y MOM-Cl (0,36 mL, 4,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Se agregó NaHCO_3 saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-50%) para obtener el compuesto del título (1,08 g, 85%) como una espuma blanca. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,86 - 7,93 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,42 (d, $J = 2,83$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 5,80 (br s, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,01 (d, $J = 4,98$ Hz, 3 H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 0,75 - 1,11 (m, 3 H), 0,58 (br s, 1 H).

Etapa 6: 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una solución de 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,25 g, 0,38 mmol), acetato de potasio (0,15 g, 1,50 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,031 g, 0,038 mmol), bis(pinacolato) diboro (0,29 g, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (3,75 mL), se desgasificó, purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo marrón se disolvió en THF (5 mL) y HCl 1 M (5 mL) y la solución se calentó a 70 °C durante 4 h. Se agregó MeOH (2 mL) y la solución se calentó a 70 °C durante otras 15 h y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100% a MeOH/ CH_2Cl_2 al 10%) para obtener el compuesto del título como un aceite transparente. Se agregó MeOH y el precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con MeOH y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,0831 g, 39%) en forma de un sólido de color castaño claro. El filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ al 5-100% (ácido fórmico al 0,1%)) para proporcionar un lote adicional del compuesto del título (0,0146 g, 7%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,17 (s, 1 H), 8,50 (d, $J = 4,68$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 2 H), 7,37 - 7,46 (m, 3 H), 7,28 (d, $J = 1,56$ Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 2,84 (d, $J = 4,59$ Hz, 3 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 0,98 (br s, 1 H), 0,82 (br s, 2 H), 0,49 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 569,2 (M+ H+).

Ejemplo de referencia 16: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil)fenil)borónico



Etapa 1: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metiltio)-4-nitrofenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida.

5 Una mezcla de 6-(N-(3-cloro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (2g, 3,58 mmol), y tiometóxido de sodio (0,685 g, 9,78 mmol) se disolvió en 20 mL de CH₃CN/isopropanol 1:1 y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y se agregó agua (60 mL). El sólido amarillento formado se filtró, se lavó con agua para proporcionar un sólido amarillento claro que se usó en la siguiente etapa. (1,6 g, 86%) LCMS (*m/z*, ES⁺) = 570 (M+ H⁺).

Etapa 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonil)-4-nitrofenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

15 A 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metiltio)-4-nitrofenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (1 g, 1,756 mmol) en ácido acético (5 mL) se le agregó cuidadosamente H₂O₂ (1,630 mL, 15,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 h. La suspensión amarilla resultante se concentró y se enfrió en un baño de hielo y se agregó NaHCO₃ saturado. El sólido amarillo resultante se filtró, se lavó 3 veces (3 x 15 mL) con agua y se secó. Este material fue utilizado en la siguiente etapa (0,8 g, 83%). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 602 (M+ H⁺).

Etapa 3: 6-(N-(4-amino-3-(metilsulfonil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

25 A una solución de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonil)-4-nitrofenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (0,7 g, 1,164 mmol) en EtOH/acetato de etilo 1:1 (10 mL) se le agregó cloruro de estaño (II) (1,324 g, 6,98 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La masa semi viscosa resultante se filtró (6 h) y el sólido obtenido (0,5 g, 75%) se utilizó tal cual en la siguiente etapa. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 572 (M+ H⁺).

Etapa 4: 6-(N-(4-bromo-3-(metilsulfonil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

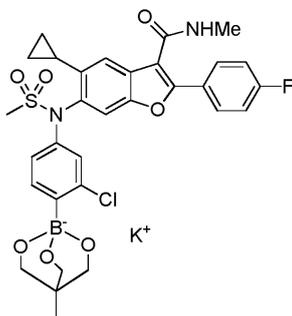
30 A una solución de 6-(N-(4-amino-3-(metilsulfonil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,4 g, 0,700 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se le agregó HBr 8 M (0,437 mL, 3,50 mmol). La solución resultante se enfrió en un baño de agua con hielo durante 15 minutos y la mezcla se trató con una solución de nitrito de sodio (0,072 g, 1,050 mmol) en agua (2 mL) durante 5 minutos. La suspensión amarilla resultante se agitó en un baño de hielo durante 1,5 horas y luego se trató con bromuro de cobre (I) (0,201 g, 1,399 mmol) en pequeñas porciones durante 5 minutos. Esta solución de color marrón oscuro se calentó a 60 °C y se continuó agitando durante 2 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de bisulfito de sodio acuoso al 5% (6 mL) y EtOAc (80 mL). Las fases se separaron y la solución acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 15 mL de EtOAc. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de sodio acuoso al 5%, bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida para proporcionar una espuma amarilla. Este material se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 9:1 de hexano/EtOAc hasta EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 68%). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 635,637 (M+ H⁺).

Etapa 5: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil)fenil)borónico

50 A una solución de 6-(N-(4-bromo-3-(metilsulfonil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (200 mg, 0,315 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se le agregaron 4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (400 mg, 1,574 mmol), acetato de potasio (154 mg, 1,574 mmol) y el complejo de Pd(II)(dppf)Cl₂ y DCM (12,85 mg, 0,016 mmol). La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80 °C. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 mL). La solución resultante se lavó con agua, salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo crudo se disolvió en 10 mL de THF y la solución resultante se enfrió en un baño de agua con hielo. La solución se trató con HCl acuoso 1 N (1,574 mL, 1,574 mmol) seguido de peryodato de sodio (135 mg, 0,629 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de sodio acuoso al 5%, salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a purificación por HPLC (ACN:agua-ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el producto puro (12 mg, 6,4%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,97 (br s, 2H), 7,87 (d, *J* = 5,37 Hz, 2H), 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 6,15 - 6,37 (m, 1H), 5,77 - 5,92 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,13 (br s, 3H), 3,00 (d, *J* = 2,34 Hz, 3H), 1,91 - 2,10 (m, 1H), 1,18 - 1,34 (m, 1H), 0,95 - 1,10 (m, 1H), 0,83 - 0,93 (m, 1H), 0,69 - 0,83 (m, 1H), 0,44 - 0,61 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 601 (M+H⁺).

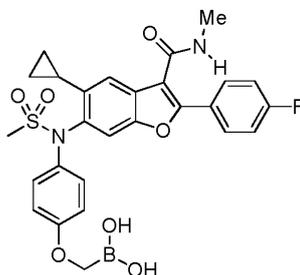
65

Ejemplo de referencia 17: Sal potásica de 1-(2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il) metilsulfonamido)fenil)-4-metil-2,6,7-trioxa-1-borabicyclo[2,2,2]octan-1-uida



5
 A una solución agitada del ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il) metilsulfonamido)fenil)borónico (0,0750 g, 0,135 mmol) y 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (0,0180 g, 0,148 mmol) en THF anhidro (6 mL) se le agregaron tamices moleculares activados de 3 angstrom (0,400 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 mL de THF anhidro y la solución se enfrió a 0 °C. La solución se trató con t-butoxido de potasio/THF 1 M (135 µl, 0,135 mmol) por adición gota a gota. Después de calentar a temperatura ambiente, la solución se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro con un rendimiento cuantitativo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,98 (dd, *J* = 8,9, 5,5 Hz, 2 H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,07 - 7,18 (m, 3 H), 3,55 (s, 6 H), 3,28 (s, 3 H), 2,82 (d, *J* = 3,4 Hz, 3 H), 2,10 - 2,23 (m, 1 H), 0,73 - 1,04 (m, 4 H), 0,45 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 18: Ácido ((4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il) metilsulfonamido)fenoxi) metil) borónico



Etapa 1: 6-(N-(4-(Benciloxi)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

25 Una mezcla agitada de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (0,500 g, 1,24 mmol), ácido (4-(benciloxi)fenil)borónico (0,567 g, 2,49 mmol), acetato de cobre (II) (0,451 g, 2,49 mmol) y trietilamina (1,00 mL, 7,12 mmol) en DCM (25 mL) se trató con 1,00 g de tamices moleculares en polvo de 3 angstrom. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente al aire usando un tubo de secado para excluir la humedad. Después de 18 horas, la mezcla se trató con una porción adicional de 250 mg de ácido (4-(benciloxi)fenil)borónico y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de otras 8 horas, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo negro se suspendió en EtOAc y los sólidos no disueltos se eliminaron por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente de DCM a DCM/EtOAc 1:1 para proporcionar el compuesto del título (0,403 g, 56%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,39 - 8,47 (m, 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 1 H), 7,92 - 7,99 (m, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,28 - 7,46 (m, 7 H), 7,13 (s, 1 H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H) 5,09 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 3 H), 2,25 - 2,35 (m, 1 H), 0,75 - 1,14 (m, 3 H), 0,32 - 0,58 (m, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 585 (M+ H⁺).

Etapa 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-hidroxifenil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

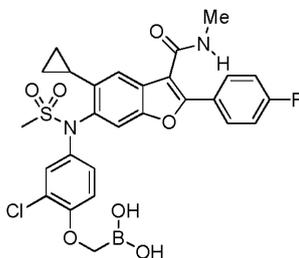
40 Una solución de 6-(N-(4-(benciloxi)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,174 g, 0,298 mmol) en THF/EtOH 3 :1 (20 mL) se sometió a hidrogenación a 275,79 kPa en presencia de 5% de paladio sobre carbón vegetal (20 mg). Después de 3 horas, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trituró con DCM/hexano. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (144 mg, 98%) en forma de un sólido blancuzco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,67 (br s, 1 H), 8,44 (q, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,97 (dd, *J* = 8,9, 5,4 Hz, 2 H), 7,46

(d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,40 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,83 (d, $J = 4,6$ Hz, 3 H), 2,28 - 2,39 (m, 1 H), 0,76 - 1,11 (m, 3 H), 0,47 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 495 ($M+H^+$).

Etapa 3: Ácido ((4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenoxi)metil)borónico

Una mezcla de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-hidroxifenil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (85,0 mg, 0,172 mmol), carbonato de potasio (0,119 g, 0,859 mmol) y 2-(bromometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,152 g, 0,668 mmol) en MeCN (3 mL) en un tubo sellado se calentó a 65 °C con agitación. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a purificación por RP-HPLC (C18, MeCN/agua/ácido fórmico al 0,1%) seguido de liofilización en MeCN/agua para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 81%) como un polvo blanco. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,40 - 8,47 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 7,97 (dd, $J = 8,8, 5,4$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,40 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,90 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,82 (d, $J = 4,5$ Hz, 3 H), 2,24 - 2,38 (m, 1 H), 0,76 - 1,10 (m, 3 H), 0,47 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 553 ($M+H^+$).

Ejemplo de referencia 19: Ácido ((2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il) metilsulfonamido)fenoxi)metil)borónico



Etapa 1: 6-(N-(4-(benciloxi)-3-clorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (1,00 g, 2,49 mmol), ácido (4-(benciloxi)-3-clorofenil)borónico (1,31 g, 4,97 mmol), acetato de cobre (II) (0,903 g, 4,97 mmol) y trietilamina (2,00 mL, 14,4 mmol) en DCM anhidro (25 mL) se trató con tamices moleculares en polvo de 3 angstrom (2,00 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente al aire usando un tubo de secado para excluir la humedad. Después de 18 horas, la mezcla se trató con una porción adicional de 1,00 g de ácido (4-(benciloxi)-3-clorofenil)borónico. Después de otras 18 horas, la mezcla se diluyó con 15 mL de DCM y se trató con 1,30 g de ácido (4-(benciloxi)-3-clorofenil)borónico, 0,900 g de acetato de cobre (II), 2,00 g de tamices moleculares de 3 angstrom y 2 mL de trietilamina. Después de 16 horas más, la mezcla se filtró a través de Celite para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y los sólidos no disueltos se eliminaron por filtración a través de Celite. El filtrado se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de DCM hasta DCM/EtOAc 7:3) seguido de recristalización en hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,83 g, 54%) como un sólido blancuzco. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,40 - 8,47 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 2 H), 7,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,48 (m, 7 H), 7,25 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,82 (d, $J = 4,6$ Hz, 3 H), 2,17 - 2,33 (m, 1 H), 0,75 - 1,09 (m, 3 H), 0,42 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 619, 621 ($M+H^+$).

Etapa 2: 6-(N-(3-cloro-4-hidroxifenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

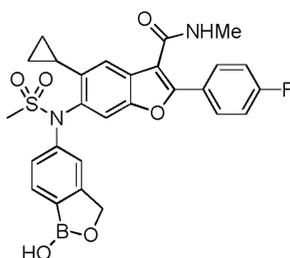
Una solución de 6-(N-(4-(benciloxi)-3-clorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,300 g, 0,485 mmol) en DCM anhidro (12 mL) se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató con BCl_3 /DCM 1 M (2,00 mL, 2,00 mmol). Después de agitar en el baño de hielo durante 10 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Esta solución se combinó luego con la solución de una reacción a escala análoga de 50 mg y se vertió en 50 mL de agua con hielo agitada. La mezcla se diluyó con 50 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente durante varios minutos y se separaron las fases. La solución de EtOAc se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El material crudo se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de DCM hasta DCM/EtOAc 1:1) seguido de recristalización en hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,110 g, 37%) como un polvo blanco. Las fracciones impuras de la cromatografía anterior se combinaron, se concentraron y se sometieron a purificación por RP-HPLC (C18, MeCN/agua/ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar una porción adicional del compuesto del título (0,107 g, 36%) para un rendimiento total del 73%. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,45 (s, 1 H), 8,40 - 8,48 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,90 - 8,01 (m, 2 H), 7,61 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 6,96

(d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 2,82 (d, $J = 4,6$ Hz, 3 H), 2,20 - 2,34 (m, 1 H), 0,77 - 1,09 (m, 3 H), 0,43 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 529 (M+ H+).

5 Etapa 3: Ácido ((2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenoxi) metil)borónico

Una mezcla de 6-(N-(3-cloro-4-hidroxifenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (65,0 mg, 0,123 mmol), carbonato de potasio (85,0 mg, 0,614 mmol) y 2-(bromometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,109 g, 0,492 mmol) en 4 mL de MeCN anhidro en un tubo sellado se calentó a 65 °C con agitación. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a purificación por RP-HPLC (C18, MeCN/agua/ácido fórmico al 0,1%) seguido de liofilización en MeCN/agua para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 60%) en forma de un polvo blanco. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,40 - 8,47 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,05 (s, 2 H), 7,97 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,82 (d, $J = 4,5$ Hz, 3 H), 2,20 - 2,35 (m, 1 H), 0,90 (br s, 3 H), 0,45 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 587 (M+ H+).

20 **Ejemplo de referencia 20: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida**



25 Etapa 1: 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (2,138 g, 10,73 mmol), 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (4,0 g, 9,94 mmol) y K_2CO_3 (4,12 g, 29,8 mmol) en hexametilfosforamida (25 mL) en un tubo sellado se agitó a 60 °C durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y luego se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Concentrado a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluido con EtOAc al 0-50% en hexano para proporcionar el producto (3,2 g, 55%) como un sólido amarillo. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,00 (d, $J = 9,17$ Hz, 1 H), 7,89 (dd, $J = 8,78, 5,27$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J = 9,37$ Hz, 2 H), 7,50 (dd, $J = 9,07, 2,63$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J = 8,68$ Hz, 2 H), 5,81 (d, $J = 4,49$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,02 (d, $J = 4,88$ Hz, 3 H), 1,86 - 1,96 (m, 1 H), 0,97 - 1,05 (m, 1 H), 0,89 (br s, 2H), 0,59 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 582 (M+ H+).

40 Etapa 2: 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metil sulfonamido)benzoato de metilo

Se disolvió 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo (3,2 g, 5,50 mmol) en metanol (50 mL), la hidrogenación se llevó a cabo bajo atmósfera de H_2 (balón de H_2) en presencia de 10% de Pd/C (0,586 g, 0,550 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 horas, luego se filtró pasando a través de una capa de Celite. Concentrado a presión reducida, se enjuagó dos veces con hexano para proporcionar el producto deseado (3,0 g, 98%) como un sólido amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z , m/z , ES^+) = 552 (M+ H+).

45 Etapa 3: 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metil sulfonamido)benzoato de metilo

Una suspensión de 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo (1,6 g, 2,70 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y bromuro de hidrógeno (25 mL, 2,70 mmol) se trató con nitrito de sodio acuoso (0,205 g, 2,97 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se agregó bromuro de cobre (I) (0,464 g, 3,24 mmol) en porciones a la misma temperatura. Se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se calentó a 55°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . Concentrado a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluido con EtOAc al 0-50% en hexano para proporcionar el producto (0,92 g, 55%) como una espuma blanca. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (q, $J = 4,23$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,97 (dd, $J = 8,78, 5,46$ Hz, 2 H), 7,80 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,78$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J =$

8,88, 2,83 Hz, 1 H), 7,41 (t, $J = 8,88$ Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,44 (s, 3 H), 2,84 (d, $J = 4,68$ Hz, 3 H), 2,05 - 2,15 (m, 1 H), 0,92 - 1,05 (br. s, 1 H), 0,87 (br s, 2 H), 0,40 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES⁺) = 617 (M+ H+).

5 Etapa 4: 6-(N-(4-bromo-3-(hidroximetil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó gota a gota una solución de LiBH₄ (1,593 mL, 3,19 mmol) (2M en THF) a una solución de 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo (0,76 g, 1,062 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 mL) y metanol (0,600 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Se inactivó con NaOH 1 M y luego se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto crudo (> 99%) en forma de una espuma de color castaño que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z , ES⁺) = 587 (M+ H+).

15 Etapa 5: 6-(N-(4-Bromo-3-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó gota a gota cloro(metoxi)metano (0,201 mL, 2,65 mmol) a una solución de 6-(N-(4-bromo-3-(hidroximetil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,724 g, 1,06 mmol) y DIEA (0,555 mL, 3,18 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NaHCO₃ acuoso, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc al 0-50% en hexano para proporcionar el producto (0,65 g, 97%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,90 (dd, $J = 8,78, 5,27$ Hz, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,57 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 8,78$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 3 H), 5,79 (d, $J = 4,49$ Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,01 (d, $J = 4,88$ Hz, 3 H), 2,08 - 2,18 (m, 1 H), 0,75 - 1,14 (m, 3 H), 0,58 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES⁺) = 633 (M+ H+).

30 Etapa 6: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-((metoximetoxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (200 mg, 0,317 mmol), acetato de potasio (124 mg, 1,267 mmol), bis(pinacolato)diboro (161 mg, 0,633 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (25,9 mg, 0,032 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 mL) se mantuvieron a 90 °C en un tubo sellado bajo atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y Celite y luego se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto crudo en forma de espuma de color castaño que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z , ES⁺) = 679 (M+ H+).

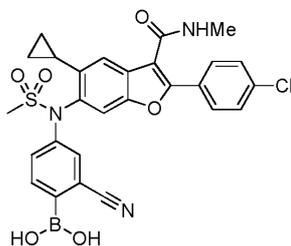
40 Etapa 7: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetoxi)metil)fenil)borónico

El 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-((metoximetoxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (215 mg, 0,317 mmol) se disolvió en metanol (1,0 mL) y tetrahidrofurano (4,0 mL). Se agregó HCl (4,0 mL, 4,00 mmol) seguido de la adición de peryodato de sodio (542 mg, 2,54 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10%, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄. Concentrado a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O al 10-100% con TFA al 0,05%) para proporcionar el producto (54 mg, 29%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47 (q, $J = 4,36$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,97 (dd, $J = 8,88, 5,37$ Hz, 2 H), 7,31 - 7,53 (m, 5 H), 7,14 - 7,20 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 2,83 (d, $J = 4,68$ Hz, 3 H), 2,11 - 2,26 (m, 1 H), 1,01 (br s, 1 H), 0,84 (br s, 2 H), 0,52 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES⁺) = 597 (M+ H+).

55 Etapa 8: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida

Se agregó HCl (1,0 mL, 1.000 mmol) a una solución de ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetoxi)metil)fenil)borónico (53 mg, 0,089 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 mL) y metanol (0,2 mL). La mezcla se calentó a 70 °C bajo atmósfera de N₂ durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente, luego se evaporó hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto deseado (46 mg, 97%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,20 (br s, 1 H), 8,49 (q, $J = 4,42$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,97 (dd, $J = 8,98, 5,46$ Hz, 2 H), 7,71 (d, $J = 8,19$ Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 3 H), 7,19 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 3,42 (s, 3H), 2,84 (d, $J = 4,68$ Hz, 3 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 0,99 (br s, 1 H), 0,81 (d, $J = 5,27$ Hz, 2 H), 0,50 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES⁺) = 535 (M+ H+).

Ejemplo de referencia 21: Ácido 4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metil sulfonamido)-2-cianofenil)borónico



5

Etapa 1: 2-(4-clorofenil)-6-(N-(3-ciano-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzonitrilo (0,656 mL, 5,73 mmol), 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (2,0 g, 4,77 mmol) y K_2CO_3 (1,980 g, 14,32 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) y agua (5,0 mL) en un tubo sellado se calentó a 80 °C durante la noche. Enfriado a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . Se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto crudo (> 99%) como un sólido amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z , ES^+) = 565 ($M+H^+$).

Etapa 2: 6-(N-(4-amino-3-cianofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó gota a gota una solución de $Na_2S_2O_4$ (4,98 g, 28,6 mmol) en agua (50 mL) a una solución de 2-(4-clorofenil)-6-(N-(3-ciano-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (2,70 g, 4,77 mmol) en THF a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante la noche. Se agregó más agua y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . Concentrado a presión reducida, el residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con EtOAc al 0-15% en DCM para proporcionar el producto (2,3 g, 83%) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 535 ($M+H^+$).

Etapa 3: 6-(N-(4-Bromo-3-cianofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó gota a gota $tBuNO_2$ (0,611 mL, 5,14 mmol) a una solución de $CuBr_2$ (0,918 g, 4,11 mmol) en acetonitrilo (5 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 10 minutos y luego se agregó una suspensión de 6-(N-(4-amino-3-cianofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,1 g, 2,056 mmol) en acetonitrilo (25 mL) en porciones a la mezcla anterior. Se agitó durante 30 minutos a 50 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se inactivó con HCl enfriado con hielo (1 N) y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con $Na_2S_2O_3$ al 10% y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluido con EtOAc al 0-5% en DCM para proporcionar el producto (0,64 g, 52%) como una espuma de color amarillo claro. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,84 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,58 - 7,64 (m, 3 H), 7,47 - 7,53 (m, 4 H), 5,80 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,03 (d, J = 4,88 Hz, 3 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 0,72 - 1,11 (m, 3 H), 0,55 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 600 ($M+H^+$).

Etapa 4: 2-(4-Clorofenil)-6-(N-(3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

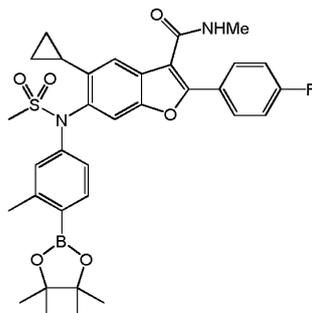
Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-cianofenil)metilsulfonamido)-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (150 mg, 0,250 mmol), acetato de potasio (98 mg, 1,002 mmol), bis(pinacolato)diboro (127 mg, 0,501 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (20,5 mg, 0,025 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se mantuvo a 90 °C en un tubo sellado bajo atmósfera de N_2 durante 3 horas. LCMS (UV 254) mostró 47% del producto deseado, 53% del correspondiente ácido borónico (generado probablemente en LC?). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y Celite y luego se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto crudo (> 99%) como una espuma de color amarillo claro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z , ES^+) = 646 ($M+H^+$).

Etapa 5: ácido 4-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-cianofenil)borónico

El 2-(4-clorofenil)-6-(N-(3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (162 mg, 0,251 mmol) crudo se disolvió en tetrahidrofurano (6,0 mL). Se agregó HCl (3,01 mL, 1,505 mmol) seguido de la adición de peryodato de sodio (429 mg, 2,006 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10% y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . Concentrado a presión

reducida, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O al 10-100% con TFA al 0,05%) para proporcionar el producto (88 mg, 62%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,54 - 8,74 (br s, 1 H), 8,51 (q, *J* = 4,49 Hz, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 7,93 (d, *J* = 8,78 Hz, 2 H), 7,74 - 7,79 (m, 2 H), 7,58 - 7,67 (m, 3 H), 7,22 (s, 1 H), 3,47 (s, 3 H), 2,84 (d, *J* = 4,68 Hz, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 0,99 (br s, 1 H), 0,85 (br s, 2 H), 0,45 (br s, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 564 (M + H⁺).

Ejemplo de referencia 22: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil-N-metil-6-(N-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida



Etapa 1: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-metil-4-nitrofenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

A la mezcla de 6-(N-(3-cloro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (2,5 g, 4,48 mmol) y DABAL-Me₃ (1,366 g, 5,38 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se le agregó Pd₂(dba)₃ (0,041 g, 0,045 mmol) y Xantfos (0,052 g, 0,090 mmol) y la reacción se sometió a reflujo a 100 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (50 mL). Después de la evaporación del disolvente, el crudo se redisolvió en DCM y se lavó con agua. El DCM se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un 82% de rendimiento. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 4H), 5,80 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,22 - 3,44 (m, 3H), 3,02 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,47 - 2,66 (m, 3H), 1,88 - 2,11 (m, 1H), 1,03 (br s, 1H), 0,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,62 (br s, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 538 (M+ H⁺).

Etapa 2: 6-(N-(4-Amino-3-metilfenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A la 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-metil-4-nitrofenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (2,0 g, 3,72 mmol) en etanol (10 mL) y THF (2 mL), se le agregó Pd/C (0,396 g) y se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título con un 86% de rendimiento. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,85 - 7,95 (m, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,11 - 7,26 (m, 1H), 6,59 - 6,68 (m, 1H), 5,86 (br s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,10 - 2,17 (m, 1H), 1,37 - 1,51 (m, 1H), 1,08 - 1,19 (m, 1H), 0,91 - 1,06 (m, 1H), 0,45 - 0,92 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 508 (M+ H⁺).

Etapa 3: 5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-yodo-3-metilfenil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

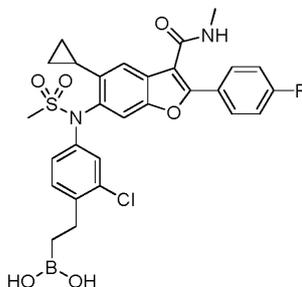
Se agregó 6-(N-(4-amino-3-metilfenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,0 g, 1,97 mmol) a p-TsOH (1,12 g, 5,91 mmol) en t-butanol (2 mL) a 5 °C y se agitó durante 10 min. Luego se agregó una mezcla de nitrito de sodio (0,272 g, 3,94 mmol) y KI (0,818 g, 4,93 mmol) en agua (1 mL) a la mezcla de reacción. Se agitó durante 15 min a la misma temperatura, se llevó a temperatura ambiente y se calentó a 60 °C durante 15 min. Se añadieron sucesivamente agua, solución de bicarbonato de sodio y soluciones de tiosulfato de sodio (20 mL). El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un 83% de rendimiento. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,84 - 7,97 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,92 - 7,05 (m, 1H), 5,79 (br s, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 0,85 (br s., 2H), 0,61 (br s, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 618 (M+ H⁺).

Etapa 4: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

A bis(pinacolato)diboro (103 mg, 0,404 mmol), complejo de [bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (III) (33,0 mg, 0,040 mmol) y acetato de potasio (39,7 mg, 0,404 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se le agregó 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-yodo-3-metilfenil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (50 mg, 0,081 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó durante 12 horas a 80 °C. El producto y el producto sin yodo se formaron en una proporción de 80:20. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La solución de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por RP-HPLC

(ACN/agua/ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título con un 5% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,44 - 8,56 (m, 1H), 7,90 - 8,05 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,12 - 7,25 (m, 3H), 6,77 (s, 0H), 2,84 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (s, 12H), 0,98 (br s, 1H), 0,79 (br s, 2H), 0,51 (br s, 1H). LCMS (m/z , ES^+) = 619 ($\text{M} + \text{H}^+$).

5 **Ejemplo de referencia 23: Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metil sulfonamido)fenetil) borónico**



10 Etapa 1: 6-(N-(3-cloro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

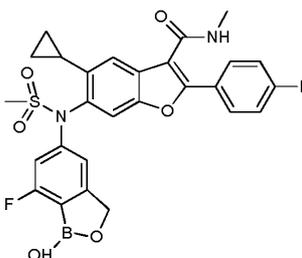
15 Una suspensión de 6-(N-(3-cloro-4-vinilfenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (200 mg, 0,371 mmol) en THF (2 mL) a una solución agitada de dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno) diiridio (I) (6,2 mg, 0,0091 mmol) y difenilfosfinobutano (7,9 mg, 0,019 mmol) en THF (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 10 minutos, se agregó pinacolborano (1 M en THF) (1,1 mL, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice con diclorometano:metanol para proporcionar 158 mg de una mezcla que contiene 60% de 6-(N-(3-cloro-4-(2-

20 (4,4,5)-5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z , ES^+) = 667 ($\text{M} + \text{H}^+$).

25 Etapa 2: Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenetil) borónico

30 Se agregó peryodato de sodio (722 mg, 3,37 mmol) y HCl acuoso 1 N (2,70 mL, 2,70 mmol) a una solución fría (0 °C) de 6-(N-(3-cloro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (150 mg, 0,225 mmol) en THF (3 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 5% y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar 33 mg (25%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,41 - 8,51 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,59 (s, 2 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 3 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 2,79 - 2,87 (m, 3 H), 2,62 - 2,74 (m, 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 1 H), 0,93 - 1,09 (m, 1 H), 0,75 - 0,93 (m, 4 H), 0,46 (m, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 585 ($\text{M} + \text{H}^+$).

40 **Ejemplo de referencia 24: 5-ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida**



45 Etapa 1: 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (1,850 g, 4,60 mmol), 3,5-difluoro-2-nitrobenzoato de metilo (1,996 g, 9,19 mmol) y Na_2CO_3 (1,462 g, 13,79 mmol) en

hexametilfosforamida (25 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-35% en hexanos) para proporcionar 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (1,61 g, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,62 (br s, 1 H), 0,79 - 0,95 (m, 2 H), 0,96 - 1,11 (m, 1 H), 1,84 - 1,97 (m, 1 H), 3,01 (d, *J* = 5,0 Hz, 3 H), 3,31 - 3,36 (m, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 5,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 7,50 - 7,54 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 600,2 (M+ H⁺).

10 Etapa 2: 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluoro-benzoato de metilo

15 Una suspensión de 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (810 mg, 1,351 mmol) y Pd/C (10% en peso, 144 mg, 0,135 mmol) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) en THF (10,0 mL) y MeOH (5,0 mL) durante la noche. La mezcla se filtró a través de un disco de 45 μm y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluorobenzoato de metilo (601 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,81 - 1,11 (m, 3 H), 2,14 - 2,26 (m, 1 H), 2,91 - 3,03 (m, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,80 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 5,88 (br s, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 7,40 (dd, *J* = 12,1, 2,5 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,80 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,84 - 7,94 (m, 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 570,3 (M+ H⁺).

25 Etapa 3: 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluoro-benzoato de metilo

30 Una solución de 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluorobenzoato de metilo (601 mg, 1,055 mmol) en acetonitrilo (6 mL) y HBr concentrado (6 mL, 48% acuoso) se enfrió en un baño de agua con hielo y luego se trató con una solución de nitrito de sodio (95 mg, 1,372 mmol) en agua (1 mL). Después de 15 min, se agregó bromuro de cobre (I) (182 mg, 1,266 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó luego a 50 °C. Después de 30 minutos, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se añadieron bisulfato de sodio (15 mL, 5% acuoso) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) a la solución. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-35% en hexanos) para proporcionar 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluorobenzoato (430 mg, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,55 (br s, 1 H), 0,75 - 0,93 (m, 2 H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 1,88 - 2,04 (m, 1 H), 3,01 (d, *J* = 4,9 Hz, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 5,72 - 5,85 (m, 1 H), 7,21 (t, *J*) = 8,6 Hz, 2 H), 7,33 (dd, *J* = 10,0, 2,8 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 2,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 633, 635 (M+ H⁺).

40 Etapa 4: 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

45 Se agregó gota a gota una solución de LiBH₄ (1,018 mL, 2 M) en THF a una solución de 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-3-fluorobenzoato de metilo (430 mg, 0,679 mmol) en MeOH (0,5 mL) y THF (5,0 mL) a 0 °C. Después de 0,5 h, se agregó ácido cítrico (4,0 mL, 5% en peso) a la mezcla. El disolvente orgánico se eliminó luego a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (400 mg, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. El crudo se usó para la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,57 (br s, 1 H), 0,71 - 0,88 (m, 2 H), 0,93 - 1,06 (m, 1 H), 1,96 - 2,02 (m, 1 H), 2,63 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 2,96 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 4,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 5,96 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 3 H), 7,31 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 8,7, 5,3 Hz, 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 605, 607 (M+ H⁺).

55 Etapa 5: 6-(N-(4-Bromo-3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

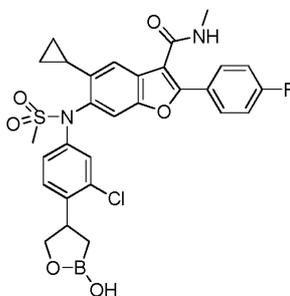
60 Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (350 mg, 0,578 mmol), DIPEA (0,303 mL, 1,734 mmol) y MOM-Cl (0,110 mL, 1,445 mmol) en THF (3,0 mL) se agitó a 50 °C en un tubo sellado. Después de 23 horas, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (303 mg, 70% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,59 (br s, 1 H), 0,74 - 0,94 (m, 2 H), 0,94 - 1,10 (m, 1 H), 1,99 - 2,12 (m, 1 H), 3,00 (d, *J* = 4,9 Hz, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 5,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 10,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 649, 651 (M+ H⁺).

Etapa 6: 5-Ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenil)metil sulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

5 Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (300 mg, 0,462 mmol), bis(pinacolato)diboro (293 mg, 1,155 mmol), acetato de potasio (181 mg, 1,848 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (37,7 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 mL) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una capa de gel de sílice y Celite® y luego se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto crudo (306 mg) (68% del compuesto del título, 26% del subproducto de desborilación) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 697 (M+ H+).

Etapa 7: 5-Ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenilo)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

15 Se agregó ácido clorhídrico acuoso (4 mL, 1 N) a una solución de 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-5-((metoximetoxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (306 mg) en THF (4,0 mL) y MeOH (0,8 mL). La mezcla se calentó a 70 °C bajo atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Luego se agregó MeOH (6 mL) al crudo y se agitó durante 15 min. Se formó un sólido blanco que se filtró para proporcionar 170 mg de producto crudo (pureza del 90%). El producto crudo de 50 mg se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% de EtOAc en DCM, luego 0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar 5-ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (17 mg, 6,24% de rendimiento). Otros 120 mg de producto crudo se lavaron con MeOH y se secaron para proporcionar 5-ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (106 mg, 36,6% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,50 (br s, 1 H), 0,81 (br s, 2 H), 0,97 (br s, 1 H), 2,06 (br s, 1 H), 2,84 (d, *J* = 4,3 Hz, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 4,95 (s, 2 H), 7,02 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,41 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 5,6 Hz, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,49 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 553 (M+ H+).

Ejemplo de referencia 25: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-4-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano -3-carboxamida

35 Etapa 1: 6-(N-(3-cloro-4-(3-hidroxi-1-en-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

40 Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (327 mg, 0,552 mmol), alcohol alílico (0,475 mL, 6,9 mmol), acetato de paladio (II) (29 mg, 0,132 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (108 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (0,7 mL, 4,9 mmol) en DMSO (2 mL) y tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (2 mL) se calentó a 135 °C en un tubo sellado durante 59 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) produjo 75 mg (24%) de 6-(N-(3-cloro-4-(3-hidroxi-1-en-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,84 - 7,97 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,37 - 7,41 (m, 1 H), 7,29 - 7,32 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 3 H), 5,77 - 5,97 (m, 1 H), 5,51 - 5,63 (m, 1 H), 5,17 (s, 1 H), 4,34 - 4,46 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,00 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H), 2,1 (m, 1 H), 0,99 - 1,10 (m, 1 H), 0,77 - 0,93 (m, 2 H), 0,48 - 0,73 (m, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 569 (M+ H+).

Etapa 2: 6-(N-(3-cloro-4-(3-(metoximetoxi)prop-1-en-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

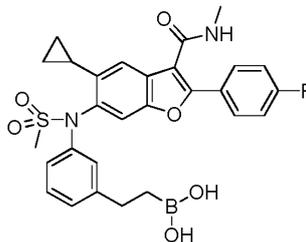
55 Se agregó metil clorometil éter (0,024 mL, 0,321 mmol) a una mezcla de 6-(N-(3-cloro-4-(3-hidroxi-1-en-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (83 mg, 0,146 mmol) y DIEA

(0,076 mL, 0,438 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 6-(N-(3-cloro-4-(3-(metoximetoxi) prop-1-en-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como una espuma blanca (76 mg, 85%). RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,89 (dd, *J* = 8,78, 5,27 Hz, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,38 (d, *J* = 2,15 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 2 H), 5,77 - 5,94 (m, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,00 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H), 1,87 - 2,29 (m, 1 H), 0,14 - 1,47 (m, 4 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 613 (M+ H⁺).

10 Etapa 3: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-4-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida

Se disolvieron dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (2,054 mg, 3,06 μmol) y difenilfosfinobutano (2,61 mg, 6,12 μmol) en THF (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de 6-(N-(3-cloro-4-(3-(metoximetoxi) prop-1-en-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (75 mg, 0,122 mmol) en THF (1 mL). Después de agitar durante 10 min, se agregó pinacolborano (1 M en THF) (0,367 mL, 0,367 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice con hexano:EtOAc para proporcionar una mezcla que contenía el 47% del compuesto del título. A este material se le agregó THF (1 mL) y HCl acuoso 1 N (1 mL, 1,00 mmol). Después de calentar a 70 °C durante 18 horas, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (7,8 mg, 10,2%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,71 (s, 1 H), 8,41 - 8,50 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,90 - 8,01 (m, 2 H), 7,32 - 7,52 (m, 5 H), 7,17 (s, 1 H), 4,12 - 4,27 (m, 1 H), 3,62 - 3,83 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,82 (d, *J* = 4,69 Hz, 3 H), 2,09 - 2,22 (m, 1 H), 1,17 - 1,32 (m, 1 H), 0,92 - 1,06 (m, 2 H), 0,72 - 0,90 (m, 2 H), 0,46 (m, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 597 (M+ H⁺).

Ejemplo de referencia 26: Ácido (3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenetil)borónico



30

Etapa 1: 6-((3-bromofenil) amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,95 mmol), ácido (3-bromofenil)borónico (1,184 g, 5,89 mmol), acetato de cobre (II) (0,803 g, 4,42 mmol), trietilamina (1,232 mL, 8,84 mmol) y tamices moleculares de 4A (2 g) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc) para proporcionar 6-((3-bromofenil) amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxilato de etilo (740 mg, 51%). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 494, 496 (M + H, M + 2).

40

Etapa 2: 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxilato de etilo

Se agregó gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (1,93 mL, 1,93 mmol) a una solución de 6-((3-bromofenil)amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxilato de etilo (734 mg, 1,48 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 45 minutos y luego se agregó una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,463 mL, 5,94 mmol) en THF (1,5 mL) a -78 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc) para proporcionar 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxilato de etilo (318 mg, 37 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,20 (s, 1 H), 8,03 - 8,13 (m, 2 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,43 (s, 4 H), 7,30 - 7,39 (m, 1 H), 4,26 - 4,41 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 2,12-2,26 (m, 1 H), 1,28 - 1,37 (m, 3 H), 0,71 - 1,14 (m, 4 H), 0,41 (m, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 572, 574 (M + H, M + 2).

55 Etapa 3: Ácido 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxílico

Se agregó hidróxido de litio monohidrato (68,5 mg, 1,630 mmol) a una suspensión de 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxilato de etilo (311 mg, 0,543 mmol) en

THF:MeOH:agua/3:1:1 (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl acuoso 2 N y los disolventes volátiles se evaporaron. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxílico (309 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,01 - 8,13 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,54 (t, $J = 1,95$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J = 8,21, 1,37$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 2,11 (s, 1 H), 0,74 - 1,18 (m, 3 H), 0,48 - 0,74 (m, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 544, 546 (M + H, M + 2).

Etapa 4: 6-(N-(3-Bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Se agregó HATU (237 mg, 0,624 mmol) a una solución de ácido 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)benzofuran-3-carboxílico (283 mg, 0,520 mmol), clorhidrato de metilamina (70,2 mg, 1,040 mmol) y DIEA (0,318 mL, 1,819 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (230 mg, 79%) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,96 (dd, $J = 8,98, 5,47$ Hz, 2 H), 7,60 (t, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,54 (m, 5 H), 7,18 (s, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 2,82 (d, $J = 4,69$ Hz, 3 H), 2,07 - 2,22 (m, 1 H), 0,65 - 1,09 (m, 3 H), 0,41 (m, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 557, 559 (M + H, M + 2).

Etapa 5: 5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-vinilfenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 6-(N-(3-bromofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (221 mg, 0,396 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,134 mL, 0,793 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (32,4 mg, 0,040 mmol) y carbonato de sodio (126 mg, 1,189 mmol) en dioxano:agua/4:1 (5 mL) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc) para proporcionar 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-vinilfenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (171 mg, 85% de pureza) como una espuma blanquecina pegajosa. LCMS (m/z , ES^+) = 505 (M+ H⁺). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

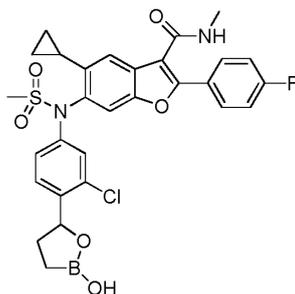
Etapa 6: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

Se disolvieron dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (5,29 mg, 7,88 μmol) y difenilfosfinobutano (6,72 mg, 0,016 mmol) en THF (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó una suspensión de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-vinilfenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (159 mg, 0,315 mmol) en THF (2 mL). Después de agitar durante 10 min, se agregó pinacolborano (1 M en THF) (0,95 mL, 0,945 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol) para proporcionar 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (75 mg, 38%, pureza del 82%). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z , ES^+) = 633 (M+ H⁺).

Etapa 7: Ácido (3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)borónico

Se agregó peryodato de sodio (380 mg, 1,78 mmol) y HCl acuoso 1 N (1,5 mL, 1,5 mmol) a una solución fría (0 °C) de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)fenil)metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (75 mg, 0,119 mmol) en THF (3 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se separó y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 5% y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 34%) en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,42 - 8,53 (m, 1 H), 8,06 - 8,13 (m, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,55 (s, 2 H), 7,34 - 7,46 (m, 3 H), 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 7,14 - 7,18 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 2,83 (d, $J = 4,68$ Hz, 3 H), 2,58 - 2,67 (m, 2 H), 2,48 - 2,55 (m, 3 H), 2,15 - 2,31 (m, 1 H), 0,94 - 1,11 (m, 1 H), 0,75 - 0,94 (m, 4 H), 0,47 (m, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 551 (M+ H⁺).

Ejemplo de referencia 27: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano -3-carboxamida



Etapa 1: 6-(N-(3-cloro-4-vinilfenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

5 Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-clorofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,00 g, 1,69 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (138 mg, 0,169 mmol), carbonato de sodio (537 mg, 5,07 mmol) y éster pinacol del ácido vinilborónico (0,573 mL, 3,38 mmol) en una mezcla 9:1 de 1,4-dioxano y agua (20 mL) se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo oleoso de color marrón claro se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (821 mg, 90%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (q, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 1H), 7,92 - 8,02 (m, 2H), 7,70 - 7,76 (m, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 4H), 7,17 - 7,24 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 3,39 - 3,47 (m, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,04 - 2,16 (m, 1H), 0,73 - 1,03 (m, 3H), 0,36 - 15 0,55 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 539 (M+ H⁺).

Etapa 2: 6-(N-(3-cloro-4-formilfenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

20 Una suspensión de 6-(N-(3-cloro-4-vinilfenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (890 mg, 1,65 mmol) en THF/agua 1:1 (36 mL) se trató con una solución de tetróxido de osmio (2,5% en *t*-butanol, 0,415 mL, 0,033 mmol) y se agitó durante unos minutos. La solución resultante se trató con peryodato de sodio (883 mg, 4,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua/salmuera 1:1 (1x), luego salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 50%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,23 (s, 1H), 8,45 - 8,53 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,35 - 7,46 (m, 3H), 7,31 (dd, 1H), 25 7,24 - 7,29 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,84 (d, 3H), 1,89 - 1,98 (m, 1H), 0,68 - 1,02 (m, 3H), 0,42 - 0,58 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 541 (M+ H⁺).

Etapa 3: 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxiailil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

35 Una solución de 6-(N-(3-cloro-4-formilfenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,25 g, 0,46 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF, 1,02 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a medida que se fundía el baño. Después de 5 h, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 60% de EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título (188 mg, 72%) en forma de una espuma blanca. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,45 (q, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 2H), 7,36 - 7,56 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,90 (ddd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,35 (t, 1H), 5,22 (dt, 1H), 40 5,04 - 5,11 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,09 - 2,19 (m, 1H), 0,76 - 1,07 (m, 3H), 0,39 - 0,54 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 569 (M+ H⁺).

Etapa 4: 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoximetoxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

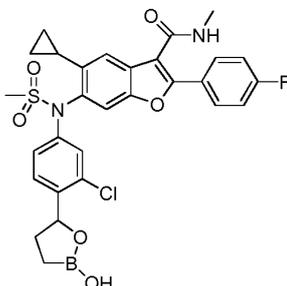
50 A una solución de 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxiailil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (210 mg, 0,37 mmol) en THF (7 mL) se le agregó DIEA (0,084 mL, 0,48 mmol) y clorometil metil éter (0,16 mL, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50° durante la noche. Se agregó otra porción de DIEA (0,32 mL, 1,85 mmol) y se continuó calentando durante otras 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 60% de EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título (175 mg, 77%) en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,45 (q, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 7,36 - 7,53 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,88 (ddd, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,18 - 5,30 (m, 2H), 4,66 (d, 1H), 55

4,53 (d, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,08 - 2,17 (m, 1H), 0,92 - 1,06 (m, 1H), 0,75 - 0,91 (m, 2H), 0,39 - 0,51 (m, 1H). LCMS (m/z , ES⁺) = 613 (M+ H⁺).

Etapa 5: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida

Una solución de 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoximetoxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida (125 mg, 0,20 mmol) en THF (10 mL) se trató con Rh(CO)Cl(PPh₃)₂ (14 mg, 0,02 mmol), se purgó con nitrógeno y se trató con una solución de pinacolborano (1 M en THF, 1,22 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 mL) y se trató con (Ir(COD)Cl)₂ (13,7 mg, 0,02 mmol) y DPPE (16,3 mg, 0,041 mmol). Después de agitar durante 5 min, se agregó una solución de pinacolborano (1 M en THF, 1,22 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró a presión reducida. Por separado, se repitió el procedimiento anterior, utilizando la misma secuencia de etapas, en 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoximetoxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida (49 mg, 0,08 mmol), utilizando cantidades proporcionales de reactivos idénticos. Ambos residuos se sometieron a purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar un aceite amarillo pálido que se utilizó sin caracterización. El aceite se disolvió en THF (5 mL) y HCl 1 N (5 mL) y se calentó a 70 °C durante 16 h, momento en el que se agregó metanol (1 mL) y el calentamiento continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en diclorometano, luego 0 a 3,5% de metanol en diclorometano) produjo el compuesto del título (32 mg, 19% en 2 etapas) como una espuma blanquecina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,45 (q, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 - 8,01 (m, 2H), 7,34 - 7,54 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,32 (t, 1H), 3,38 - 3,44 (m, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 1H), 1,49 - 1,63 (m, 1H), 0,76 - 1,09 (m, 5H), 0,35 - 0,55 (m, 1H). LCMS (m/z , ES⁺) = 597 (M+ H⁺).

Ejemplo de referencia 28: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida, enantiómero 1



Etapa 1: 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómeros 1 y 2

Una solución de 6-(N-(3-cloro-4-formilfenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,17 g, 2,16 mmol) en THF (20 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF, 4,76 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a medida que se fundía el baño. Se agregó una porción adicional de bromuro de vinilmagnesio (0,43 mL) después de unas pocas horas. Se continuó la agitación y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 60% de EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título (0,87 g, 71%) en forma de una espuma blanca. Los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos (Chiral Tech ADH, metanol al 30%, 140 bar, 40 °C, 90 mL/min). Ambos enantiómeros eran espumas blancas. El enantiómero 1 que eluyó primero pesaba 380 mg y el enantiómero 2 que eluyó después pesaba 370 mg. Enantiómero # 1 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (q, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 2H), 7,35 - 7,55 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,90 (ddd, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,35 (t, 1H), 5,22 (dt, 1H), 5,08 (dt, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 0,77 - 1,06 (m, 3H), 0,40 - 0,53 (m, 1H). LCMS (m/z , ES⁺) = 569 (M+ H⁺). Enantiómero # 2 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (q, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 2H), 7,36 - 7,56 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,90 (ddd, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,35 (t, 1H), 5,22 (dt, 1H), 5,08 (dt, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,09 - 2,20 (m, 1H), 0,76 - 1,06 (m, 3H), 0,40 - 0,54 (m, 1H). LCMS (m/z , ES⁺) = 569 (M+ H⁺).

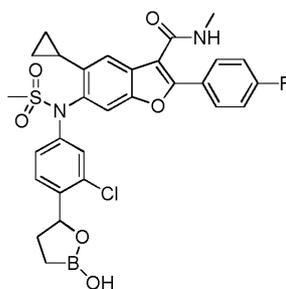
Etapa 2: 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoximetoxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1

A una solución de 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1 (350 mg, 0,62 mmol) en THF (10 mL) se le agregó DIEA (0,32 mL, 1,85 mmol) y clorometil metil éter (0,12 mL, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50° durante la noche. Se añadieron porciones adicionales de DIEA (0,32 mL, 1,85 mmol) y clorometil metil éter (0,12 mL, 1,54 mmol) y se continuó calentando durante otras 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título (350 mg, 93%) en forma de un semisólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (q, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 - 7,99 (m, 2H), 7,35 - 7,52 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,87 (ddd, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,17 - 5,29 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,82 (d, 3H), 2,05 - 2,17 (m, 1H), 0,92 - 1,04 (m, 1H), 0,73 - 0,89 (m, 2H), 0,37 - 0,50 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 613 (M+ H⁺).

Etapa 5: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida, enantiómero 1

Una solución de 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoximetoxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1 (52 mg, 0,085 mmol) en THF (5 mL) se trató con Ir(COD)Cl₂ (5,7 mg, 8,5 μmol) y DPPE (6,8 mg, 0,017 mmol). Después de agitar durante 25 minutos, se agregó una solución de pinacolborano (1 M en THF, 0,25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. Por separado, se repitió el procedimiento anterior, utilizando cantidades proporcionales de reactivos, en 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoximetoxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1 (296 mg, 0,48 mmol). Los dos residuos se sometieron a purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar un aceite incoloro que se utilizó sin caracterización. El aceite se disolvió en THF (10 mL), HCl 1 N (10 mL) y MeOH (1 mL) y se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en diclorometano, luego 0 a 3,5% de metanol en diclorometano) seguido de liofilización produjo el compuesto del título (85 mg, 25% en 2 pasos) como un sólido blanco esponjoso. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,40 - 8,49 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 - 8,03 (m, 2H), 7,34 - 7,56 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,29 - 5,37 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 3H), 2,84 (d, 3H), 2,37 - 2,47 (m, 1H), 2,10 - 2,22 (m, 1H), 1,50 - 1,73 (m, 1H), 0,75 - 1,08 (m, 5H), 0,37 - 0,56 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 597 (M+ H⁺).

Ejemplo de referencia 29: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida, enantiómero 2



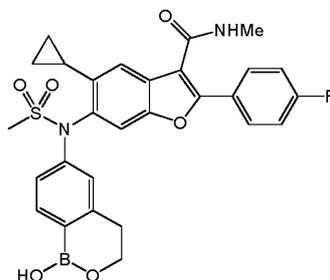
Etapa 1: 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoximetoxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 2

A una solución de 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, enantiómero 2 (340 mg, 0,58 mmol) en THF (7 mL) se le agregó DIEA (0,42 mL, 2,39 mmol) y clorometil metil éter (0,14 mL, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. Se agregaron porciones adicionales de DIEA (0,42 mL, 2,39 mmol) y clorometil metil éter (0,14 mL, 1,79 mmol) y se continuó calentando durante otras 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título (342 mg, 93%) en forma de un semisólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,45 - 8,51 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 - 8,02 (m, 2H), 7,37 - 7,54 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 5,89 (ddd, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,18 - 5,32 (m, 2H), 4,67 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,84 (d, 3H), 2,08 - 2,19 (m, 1H), 0,77 - 1,06 (m, 3H), 0,41 - 0,51 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 613 (M+ H⁺).

Etapa 2: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida, enantiómero 2

Una solución de 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoximetoxi)alil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil benzofuran-3-carboxamida, enantiómero 2 (340 mg, 0,56 mmol) en THF (15 mL) se trató con $(\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl})_2$ (37 mg, 0,055 mmol) y DPPE (44 mg, 0,11 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se agregó una solución de pinacolborano (1 M en THF, 1,66 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar un aceite incoloro que se utilizó sin caracterización. El aceite se disolvió en THF (10 mL), HCl 1 N (10 mL) y MeOH (1 mL) y se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en diclorometano, luego 0 a 3,5% de metanol en diclorometano) seguido de liofilización produjo el compuesto del título (124 mg, 38% en 2 etapas) como un sólido blanco esponjoso. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,42 - 8,49 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 - 8,02 (m, 2H), 7,35 - 7,55 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,33 (t, 1H), 3,39 - 3,45 (m, 3H), 2,84 (d, 3H), 2,37 - 2,47 (m, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 1,49 - 1,64 (m, 1H), 0,77 - 1,07 (m, 5H), 0,41 - 0,52 (m, 1H). LCMS (m/z , ES^+) = 597 (M^+ H^+).

Ejemplo de referencia 30: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]oxaborin-6-il) metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrofenil) malonato de dimetilo

A una suspensión agitada de Cs_2CO_3 (17,5 g, 53,8 mmol) en DMF (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le agregó malonato de dimetilo (2,57 mL, 22,4 mmol) a temperatura ambiente. Esto fue seguido por la adición de una solución sonicada de 6-(N-(3-cloro-4-nitrofenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (10,0 g, 17,9 mmol) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente mediante adición gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto crudo se trituró con éter y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título con un 68% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,51 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 2H), 7,36 - 7,51 (m, 3H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 5,45 - 5,56 (m, 1H), 3,52 - 3,64 (m, 9H), 2,84 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 1,88 - 2,03 (m, 1H), 0,82 - 1,00 (m, 2H), 0,69 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 0,29 - 0,50 (m, 1H). LCMS (m/z , ES^+) = 654 (M^+ H^+).

Etapas 2: Ácido 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrofenil) acético

A una solución agitada de 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrofenil)malonato de dimetilo (10,0 g, 15,3 mmol) en THF/MeOH/agua 1:1:1, se le agregó NaOH acuoso 3 N (20 mL). La mezcla resultante se calentó a 55°C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con HCl acuoso 5 N a pH 5. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con metanol y éter y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título con un 75% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,52 (br s, 1 H), 8,49 (q, $J = 4,23$ Hz, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 3,32$ Hz, 4 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 2,84 (d, $J = 4,69$ Hz, 3 H), 1,94 - 2,03 (m, 1 H), 0,85 (d, $J = 3,13$ Hz, 3 H), 0,48 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 583 (M^+ H^+).

Etapas 3: 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrofenil) acetato de metilo

A una solución agitada de ácido 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrofenil)acético (2,00 g, 3,44 mmol) en 10 mL de DMF/MeOH 1:1 se le agregó TMS-diazometano 2 M en hexano (0,786 g, 6,88 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc. La solución de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de

sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título con un 70% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,04 (d, $J = 9,19$ Hz, 1 H), 7,88 (br s, 0 H), 7,80 (t, $J = 6,06$ Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,44 (br s, 1 H), 7,28 (dd, $J = 9,18, 1,95$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 3 H), 6,13 (br s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 2,93 (d, $J = 2,93$ Hz, 3 H), 2,88 (s, 2 H), 2,79 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 1,82 - 1,93 (m, 1 H), 0,67 - 0,98 (m, 3 H), 0,49 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 596 (M+ H+).

Etapa 4: 2-(2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)acetato de metilo

Una solución de 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrofenil)acetato de metilo (1,00 g, 1,68 mmol) en THF (10 mL) se sometió a hidrogenación atmosférica en presencia de paladio al 20% sobre carbón vegetal. Después de 10 horas, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El material crudo se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título con un 65% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,84 - 7,92 (m, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 3 H), 7,18 (t, $J = 8,60$ Hz, 2 H), 6,66 (d, $J = 8,40$ Hz, 1 H), 5,84 (d, $J = 4,49$ Hz, 1 H), 4,11 - 4,19 (m, 2 H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (s, 2 H), 3,14 - 3,20 (m, 3 H), 2,94 - 3,02 (m, 3 H), 2,21 - 2,30 (m, 1 H), 0,96 (br s, 2 H). LCMS (m/z , ES^+) = 566 (M+ H+).

Etapa 5: 6-(N-(4-Amino-3-(2-hidroxietil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A una solución de 2-(2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)fenil)acetato de metilo (500 mg, 0,884 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C se le agregó hidruro de aluminio y litio 3,5 M/THF (0,20 mL, 0,71 mmol). Después de agitar durante 45 minutos a 0 °C, el tratamiento acuoso seguido de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/EtOAc) proporcionó el compuesto del título con un 65% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,89 (dd, $J = 7,82, 5,47$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 0 H), 7,40 (s, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 6,61 - 6,73 (m, 1 H), 5,78 (br s, 0 H), 3,89 (t, $J = 5,96$ Hz, 1 H), 3,18 (s, 2 H), 3,10 - 3,24 (m, 3 H), 3,00 (d, $J = 4,89$ Hz, 1 H), 2,76 (t, $J = 5,86$ Hz, 1 H), 2,29 (br s, 0 H), 0,99 (br s, 2 H). LCMS (m/z , ES^+) = 538 (M+ H+).

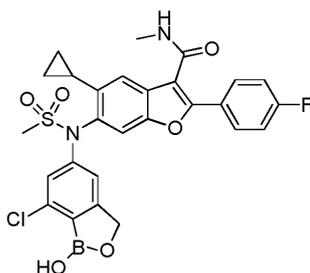
Etapa 6: 6-(N-(4-Bromo-3-(2-hidroxietil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A una solución de 6-(N-(4-amino-3-(2-hidroxietil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (250 mg, 0,465 mmol) en MeCN (1 mL) mantenido a 0 °C se agregó nitrito de sodio (80 mg, 1,16 mmol) disuelto en agua (0,50 mL) seguido por HBr acuoso al 48% (0,25 mL). La mezcla resultante se trató con bromuro de cobre (I) (133 mg, 0,930 mmol) en HBr acuoso al 48% (0,30 mL). Después de agitar a 60 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título con un 65% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,36 - 8,51 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,92 (dd, $J = 8,89, 5,37$ Hz, 2 H), 7,49 - 7,62 (m, 1 H), 7,31 - 7,49 (m, 3 H), 7,09 - 7,26 (m, 2 H), 4,69 (t, $J = 5,28$ Hz, 1 H), 3,46 - 3,60 (m, 2 H), 3,30 - 3,40 (m, 3 H), 2,72 - 2,87 (m, 5 H), 2,04 - 2,22 (m, 1 H), 0,70 - 1,06 (m, 3 H), 0,41 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 601,603 (M+ H+).

Etapa 7: 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(1-hidroxil-3,4-dihidro-1H-benzofur[1,2]oxaborin-6-il)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A una solución desoxigenada de 6-(N-(4-bromo-3-(2-hidroxietil)fenil)metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (100 mg, 0,166 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1,0 mL) se le agregó K_2CO_3 (92 mg, 0,665 mmol) seguido de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (84 mg, 0,33 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (12,16 mg, 0,017 mmol) bajo purga con nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por RP-HPLC (C18, MeCN/agua/ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título con un 65% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,89 (dd, $J = 8,60, 5,28$ Hz, 2 H), 7,67 - 7,71 (m, 1 H), 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 4 H) 5,79 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 4,19 (t, $J = 5,96$ Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,01 (d, $J = 4,89$ Hz, 3 H), 2,89 (t, $J = 5,86$ Hz, 2 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 1,02 (br s, 1 H), 0,83 (br s, 2 H), 0,61 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 549 (M+ H+).

Ejemplo de referencia 31: 6-(N-(7-cloro-1-hidroxil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida



Etapa 1: 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo

5 Una mezcla de 55,0 g (123 mmol) de 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida, 36,7 g (184 mmol) de 5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo y 39,1 g (369 mmol) de carbonato de sodio en 400 mL de DMF se calentaron a 70 °C con agitación vigorosa. Después de 72 horas, la LCMS indicó una reacción casi completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 300 mL de EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar los sólidos. La torta del filtro se lavó con EtOAc hasta que el filtrado se volvió incoloro, lo que produjo un volumen total de filtrado de 1,2 L. El filtrado se transfirió a un embudo de separación, se repartió con 1,4 L de NaCl acuoso al 5% y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 300 mL de EtOAc. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 95% (2x), NaCl acuoso saturado (1x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta aproximadamente 200 mL por evaporación rotatoria. En este punto un sólido comenzó a cristalizar. La suspensión se diluyó con 200 mL de DCM y la suspensión se agitó durante la noche. La suspensión se enfrió luego en un baño de agua con hielo durante 2 horas y el sólido se recogió por filtración al vacío. La torta del filtro se lavó dos veces con EtOAc/DCM 1:1 frío, se secó con aire de succión durante 30 minutos y luego se secó al vacío durante la noche para proporcionar 59,6 g (83%) de 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,52 (q, *J* = 4,42 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 9,07 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,93 - 8,01 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 2,63 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 9,07, 2,73 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 2,85 (d, *J* = 4,59 Hz, 3 H), 1,87 - 2,04 (m, 1 H), 0,87 (m, 2 H), 0,73 (m, 1 H), 0,46 (m, 1 H). LCMS (ESI): 582 (M+ H+).

Etapa 2: 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido) benzoato de metilo

Una suspensión agitada de 59,5 g (102 mmol) de 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-2-nitrobenzoato de metilo y 6,0 g de 10% de Pd(C) en 1,2 L de THF/EtOH 2:1 se saturó con hidrógeno burbujeando hidrógeno gaseoso durante 10 minutos y luego se sometieron a hidrogenación con balón a temperatura ambiente. Después de 6 horas, LCMS indicó una reacción completa. Después de 24 horas, la mezcla se purgó con nitrógeno, el catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo claro. Este material se recrystalizó en EtOAc caliente para proporcionar 42,2 g de 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metil-sulfonamido)benzoato de metilo como un sólido blanco. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 13,0 g adicionales de 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo como una espuma de color amarillo claro que se determinó que tenía una pureza del 95% mediante LCMS. Los dos lotes se combinaron para un rendimiento total de 55,2 g (98%) de 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (q, *J* = 4,42 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,91 - 8,00 (m, 3 H), 7,61 (dd, *J* = 8,98, 2,73 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8,88 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,76 - 6,86 (m, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 2,83 (d, *J* = 4,68 Hz, 3 H), 2,25 - 2,38 (m, 1 H), 0,82 - 1,10 (m, 3 H), 0,42 (m, 1 H). LCMS (ESI): 552 (M+ H+).

Etapa 3: 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido) benzoato de metilo

Una suspensión de 55,0 g (100 mmol) de 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo en 320 mL de DMF se calentó a 60 °C. La solución amarilla resultante se trató con 14,0 g (105 mmol) de NCS en una porción. La solución se oscureció rápidamente. Después de 5 minutos, la LCMS indicó la conversión completa al compuesto de cloro deseado. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 1 L de EtOAc. La solución resultante se lavó con NaCl acuoso al 5% (1 x 1 L), bisulfito de sodio acuoso al 5% (2 x 200 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 200 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 200 mL). La solución se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 58,0 g (99%) de 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo como un sólido marrón. Este material fue usado en la siguiente etapa sin purificación. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (q, *J* = 4,42 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 3 H),

7,90 (d, $J = 2,63$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H) 6,93 (br s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 2,84 (d, $J = 4,59$ Hz, 3 H), 2,26 - 2,36 (m, 1 H), 0,84 - 1,11 (m, 3 H), 0,40 (br s, 1 H). LCMS (ESI): 586 (M+H⁺).

5 Etapa 4: 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo

10 A un matraz de 3 bocas de 1 litro equipado con un agitador magnético se le agregaron 58,0 g (99,0 mmol) de 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo seguido de 500 mL de MeCN y luego 500 mL de HBr acuoso al 48%. La solución de color marrón oscuro se enfrió a 0 °C en un baño de agua con hielo/salmuera y se trató con una solución de 8,20 g (119 mmol) de nitrito de sodio en 50 mL de agua durante un período de 5 minutos. Después de 30 minutos, la LCMS indicó el consumo completo del material de partida. La solución se trató con 18,5 g (129 mmol) de CuBr durante 2 minutos y luego se calentó a 50 °C. Después de 30 minutos a 50 °C, la LCMS indicó una reacción completa. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre 1 L de EtOAc y 1,5 L de agua. Las fases se separaron y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 5% (1 x 1 L), bisulfito de sodio acuoso al 5% (2 x 300 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 300 mL), salmuera acuosa saturada (1 x 300 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó por filtración a través de una capa de gel de sílice y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 64,3 g de 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo como una espuma de color marrón rojizo. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,50 (q, $J = 4,29$ Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,92 - 8,03 (m, 2 H), 7,79 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J = 8,93$ Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 3,81 - 3,89 (m, 3 H), 3,45 - 3,53 (m, 3 H), 2,85 (d, $J = 4,59$ Hz, 3 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 0,71 - 1,07 (m, 3 H), 0,40 (br s, 1 H). LCMS (ESI): 649 (M+ H⁺).

25 Etapa 5: 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-(hidroximetil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

30 Una solución de 54,3 g (84,0 mmol) de 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)benzoato de metilo en 351 mL de THF anhidro y 39 mL de MeOH anhidro se enfrió en un baño de agua helada/salmuera a -5 °C (temperatura interna). A la solución agitada se le agregaron 125 mL (251 mmol) de LiBH₄/THF 2 M a través de un embudo de adición a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 5 °C. La adición requirió 35 minutos. El baño de salmuera se reemplazó luego por un baño de agua con hielo y se continuó la agitación de la solución. Después de otras 1,5 horas, la LCMS indicó una reacción completa. La solución se inactivó mediante la adición de 200 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de 400 mL de agua y 600 mL de EtOAc. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos y luego se transfirió a un embudo de separación. Después de que las fases se separaron, el sólido permaneció en la fase acuosa, por lo que se agregaron 200 mL adicionales de agua y la mezcla se agitó, y las fases se separaron nuevamente. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 5% (1 x), salmuera saturada (1 x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida para proporcionar 54,5 g de 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-(hidroximetil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como una espuma de color naranja-marrón. El material crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,54 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,98 (dd, $J = 8,93, 5,41$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 2,73$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,63$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J = 8,88$ Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H) 5,64 (t, $J = 5,56$ Hz, 1 H), 4,48 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 2,84 (d, $J = 4,59$ Hz, 3 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 0,75 - 1,06 (m, 3 H), 0,47 (br s, 1 H). LCMS (ESI): 623 (M+ H⁺).

50 Etapa 6: 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

55 Una solución de 50,0 g (80,0 mmol) de 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-(hidroximetil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida cruda en 500 mL de THF se trató con 42,1 mL (241 mmol) de DIEA seguido de 15,3 mL (201 mmol) de MOM-Cl y la solución resultante se calentó a 50 °C con agitación. Después de 18 horas, la LCMS indicó una reacción completa. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 600 mL de EtOAc seguido de 600 mL de agua. Después de agitar vigorosamente durante 10 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de separación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con una porción adicional de 200 mL de EtOAc. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico al 5% y NaCl al 5% (3 x 300 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 300 mL), salmuera saturada (1 x 300 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar una espuma de color naranja-marrón. Este material se disolvió en 250 mL de EtOAc y la solución se calentó a reflujo con agitación. A la solución se le agregaron 375 mL de hexano durante un período de 5 minutos manteniendo la temperatura de reflujo. Después, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación, tiempo durante el cual cristalizó un sólido de color castaño claro. Después de 2 horas, la solución se enfrió en un baño de agua con hielo y se agitó durante 2 horas adicionales. El sólido se recogió por filtración en un embudo de fritada media. La torta del filtro se lavó con 250 mL de hexano/EtOAc 3:2 frío, se secó por filtración con succión durante 30 minutos y luego se secó al vacío para proporcionar 36,4 g de 6-(N-(4-bromo-3-

cloro-5)-((metoximetoxi) metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como un sólido de color castaño claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (q, $J = 4,30$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 2 H), 7,62 (d, $J = 2,74$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 2,74$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J = 8,94$ Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 2,83 (d, $J = 4,59$ Hz, 3 H), 2,06 - 2,19 (m, 1 H), 0,74 - 1,05 (m, 3 H), 0,44 (br s, 1 H).

Etapa 7: 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2] oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 46,4 g (69,7 mmol) de 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, 44,2 g de bis(pinacolato)diboro (174 mmol), 27,4 g (279 mmol) de acetato de potasio y 2,10 g (3,48 mmol) de Pd(dppb) Cl_2 en 350 mL de 1,4-dioxano se roció con nitrógeno durante 15 minutos y luego se calentó a 108°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 22 horas, la LCMS mostró la conversión completa del material de partida en una mezcla 84:16 del producto deseado/subproducto protio (reemplazo del bromo por hidrógeno). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se combinó con la mezcla de reacción cruda de una reacción piloto a escala de 1 g, y se diluyó con 500 mL de EtOAc. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 93,1 g de 6-(N-(3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como un sólido de color castaño claro. LCMS (ESI): 713 (M+ H+). Este material se disolvió en 524 mL de THF/MeOH 5:1 y la solución se trató con 440 mL de HCl acuoso 1 N. Un sólido color castaño precipitó rápidamente. La mezcla se calentó a 70 °C. El sólido se disolvió lentamente proporcionando una solución amarilla. Después de 18 horas, la LCMS indicó una reacción completa. La solución se enfrió a aproximadamente 40 °C y se vertió en una mezcla agitada rápidamente de 1 L de agua y 1 L de MTBE. A la mezcla se añadieron 440 mL de NaOH acuoso 1 N. El pH se ajustó entonces a aproximadamente 12-13 mediante la adición de NaOH acuoso 3 N. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y las fases se separaron. El análisis de las dos fases mediante TLC y LCMS indicó una separación casi completa del producto deseado del subproducto protio. La fase acuosa se lavó con MTBE (3 x 250 mL) y luego se trató con HCl concentrado a un pH de aproximadamente 2. La solución turbia resultante se extrajo con EtOAc (4 x 500 mL). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera acuosa al 5% (1 x), salmuera acuosa saturada (1 x) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó por filtración a través de una capa de Celite para proporcionar un filtrado amarillo claro. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 39,0 g de una espuma de color castaño. Este material se disolvió en 400 mL de MeCN. La solución resultante se agitó con la adición lenta de 800 mL de HCl acuoso 0,1 N a través de un embudo de adición durante un período de 40 minutos. Al principio de la adición, la solución se sembró con una pequeña cantidad de 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida cristalina previamente preparada que indujo una cristalización vigorosa. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración al vacío, enjuagando con MeCN/agua 2:1. El material se secó con aire de succión durante 1 hora y luego se secó hasta peso constante al vacío para proporcionar 28,8 g (71%) de 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como un polvo blancuzco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,18 (s, 1 H), 8,50 (q, $J = 4,42$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 2 H), 7,37 - 7,46 (m, 3 H), 7,28 (d, $J = 1,56$ Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 2,85 (d, $J = 4,59$ Hz, 3 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 0,92 - 1,04 (m, 1 H), 0,82 (br s, 2 H), 0,49 (br s, 1 H). LCMS (ESI):569 (M+ H+).

Ejemplo 32: Composición farmacéutica

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Compuesto del Ejemplo 15, Dispersión secada por aspersión	14,00
Celulosa microcristalina (~100 μm)	5,50
Celulosa microcristalina (~20 μm)	4,31
Croscarmelosa sódica	0,752
Dióxido de silicio coloidal	0,25
Estearato de magnesio	0,188
Peso total del comprimido (mg/comprimido)	25,0

Una solución de ácido 4-((N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)metil)-2-fluorofenilborónico y succinato acetato de hipromelosa puede prepararse en acetona para secado por aspersión. La solución se puede aplicar por aspersión y luego se puede secar el polvo resultante. Esto puede proporcionar una dispersión amorfa secada por aspersión. La dispersión secada por aspersión se puede mezclar luego con celulosa microcristalina (tamaño de partícula de ~20 μm). Luego se pueden agregar y mezclar la croscarmelosa sódica, el dióxido de silicio coloidal y la celulosa microcristalina (tamaño de partícula de aproximadamente 100 μm). Luego se puede agregar y mezclar adicionalmente estearato de magnesio. La mezcla se puede comprimir en comprimidos.

Ejemplo 33: Composición farmacéutica

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Compuesto del Ejemplo 15, Dispersión secada por aspersión	420
Celulosa microcristalina (~100 µm)	165
Celulosa microcristalina (~20 µm)	129,3
Croscarmelosa sódica	22,56
Dióxido de silicio coloidal	7,5
Estearato de magnesio	5,64
Peso total del comprimido (mg/comprimido)	750

5 Se puede preparar un comprimido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 usando las cantidades de la tabla anterior.

Ejemplo 34: Composición farmacéutica

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Compuesto del Ejemplo 15, Dispersión secada por aspersión	420
Ribavirina	400
Celulosa microcristalina (~100 µm)	
Celulosa microcristalina (~20 µm)	129,3
Croscarmelosa sódica	22,56
Dióxido de silicio coloidal	7,5
Estearato de magnesio	5,64
Peso total del comprimido (mg/comprimido)	1150

10 Se puede preparar un comprimido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 usando las cantidades de la tabla anterior.

15 Se puede preparar un comprimido, que comprende además ribavirina, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 usando las cantidades de la tabla anterior.

Ejemplo 35: Composición farmacéutica

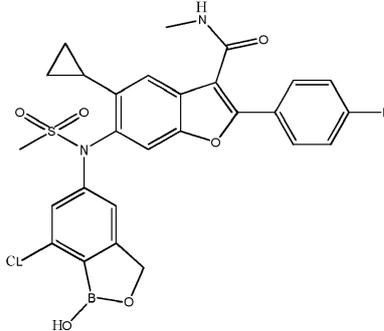
Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Compuesto del Ejemplo 15, Dispersión secada por aspersión	420
Ritonavir	100
Celulosa microcristalina (~100 µm)	
Celulosa microcristalina (~20 µm)	129,3
Croscarmelosa sódica	22,56
Dióxido de silicio coloidal	7,5
Estearato de magnesio	5,64
Peso total de la comprimido (mg/comprimido)	850

20 Se puede preparar un comprimido, que comprende además ritonavir, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 usando las cantidades de la tabla anterior.

REIVINDICACIONES

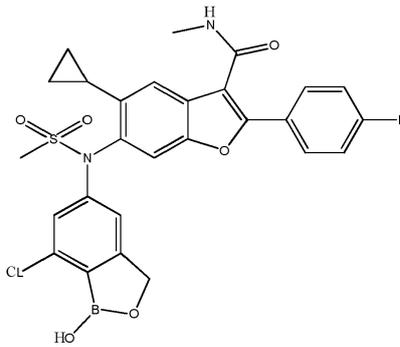
1. Un compuesto 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, que tiene la fórmula

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, que tiene la fórmula:



15 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 para su uso en terapia.

20 5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 para su uso en el tratamiento del virus de la Hepatitis C.