

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 510**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2016 PCT/CN2016/104318**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17084494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2016 E 16865671 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3378859**

54 Título: **Derivado de benzofurano, método de preparación del mismo y uso del mismo en medicina**

30 Prioridad:

19.11.2015 CN 201510800975

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2020

73 Titular/es:

**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (50.0%)
No. 7 Kunlunshan Road, Economic and
Technological Development Zone, Lianyungang
Jiangsu 222047, CN y
SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO.,
LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LU, BIAO;
SHEN, XIAODONG;
HE, MINGXUN;
LIU, DONG y
ZHANG, MINSHENG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 760 510 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

Derivado de benzofurano, método de preparación del mismo y uso del mismo en medicina

5 Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo de la medicina y se refiere a un derivado de benzofurano, a un método de preparación del mismo y a un uso del mismo en la investigación médica. La presente invención desvela el uso del derivado como un inhibidor de EZH2 en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad tal como tumor y cáncer, etc., en particular en la prevención y/o el tratamiento de linfoma no de Hodgkin, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular y sarcoma sinovial, etc.

10

Antecedentes de la invención

15 La aparición de un tumor es un proceso evolutivo de múltiples factores y múltiples fases, que implica mutación y cambios epigenéticos de múltiples genes tales como oncogén, anti-oncogén y gen de reparación de daños en el ADN. Estrictamente hablando, la epigenética se define como una combinación de mecanismos genéticos capaces de alterar la función genómica además de la alteración directa de la secuencia de ADN. En el presente documento, "epigenética" se refiere ampliamente a elementos de estructura de cromatina que controlan la función genómica, independientemente de si el control es hereditario. La regulación epigenética o basada en la cromatina desempeña un papel importante en la expresión génica en una función fisiológica normal o en la evolución del cáncer.

20

El grupo de proteínas Polycomb (PcG) es un factor de proteína importante implicado en la regulación negativa de la epigenética génica de cromatina. En mamíferos, el PcG está dividido principalmente en dos tipos con diferentes estructuras y funciones: complejo represor polycomb 2 (PRC2) y complejo represor polycomb 1 (PRC1). La histona metiltransferasa codificada por el gen EZH2 es el componente catalítico del complejo represor polycomb 2 (PRC2) y ejerce la actividad metiltransferasa sobre la lisina 27 (H3K27) de histona H3 para generar H3K27me3 por medio del dominio SET de la subunidad EZH2. Esto da como resultado la represión transcripcional por medio de diversos mecanismos, incluyendo el reclutamiento urgente de ADN metiltransferasas (DNMT) y PRC 1 que ubicuitina H2AK119. La mutación de codón en el codón 641 de EZH2, el punto caliente de mutación más común, es una mutación de ganancia de función que conduce a una trimetilación aumentada de histona H3K27, y desempeña un papel importante en la tumorigénesis de linfoma difuso de linfocitos B grandes de tipo GCB (DLBCL) y linfoma folicular (FL). Las mutaciones somáticas recurrentes en el dominio SET de Ezh2 son comunes en pacientes con linfomas difusos de linfocitos B grandes (DLBCL). Además, la sobreexpresión de EZH2 es común en una variedad de tipos de tumor con mal pronóstico, incluyendo el cáncer, linfomas y sarcomas de tejido blando, etc. La expresión de EZH2 en el sarcoma sinovial está asociada con alta trimetilación de H3K27. Los niveles de EZH2 están anormalmente elevados en tejidos cancerosos en comparación con tejidos normales, y EZH2 se expresa más altamente en cánceres avanzados de mal pronóstico. En algunos tipos de cáncer, la sobreexpresión de EZH2 se produce simultáneamente con la amplificación del gen EZH2. Un gran número de estudios experimentales de ARNip/hc muestran que la reducción de la expresión de Ezh2 en líneas de células tumorales puede inhibir la proliferación, migración e invasión desde células tumorales o la angiogénesis, y conducir a apoptosis.

25

30

35

40

Solicitudes de patente que desvelan inhibidores selectivos de EZH2 incluyen los documentos WO2012005805, WO2012050532, WO2012118812, WO2012142513, WO2012142504, WO2013049770, WO2013039988, WO2013067300, WO2015141616, WO2011140325, etc.

45

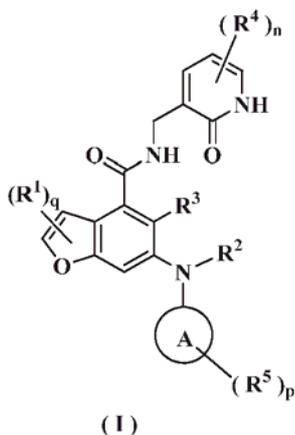
Los inhibidores de EZH2 como fármacos tienen prometedoras perspectivas de aplicación en la industria médica. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de EZH2 para conseguir un mejor efecto terapéutico en tumor o cáncer y satisfacer más adecuadamente la demanda del mercado.

50

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o a un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde la estructura del compuesto de fórmula (I) es tal como sigue:

55



en donde:

- 5 el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en heterociclilo y cicloalquilo;
 cada R^1 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, nitro, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$, $-S(O)_mNR^7R^8$ y $-(CH_2)_xR^a$, en donde el alquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
- 10 R^a se selecciona del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo, heterociclilo y $-NR^7R^8$, en donde el cicloalquilo y heterociclilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
- 15 R^2 es hidrógeno o alquilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo;
- R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, alcoxi y haloalquilo;
- 20 cada R^4 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, amino, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$, $-S(O)_mNR^7R^8$ y $-NR^7R^8$;
- cada R^5 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, oxo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, amino, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$, $-S(O)_mNR^7R^8$ y $-NR^7R^8$;
- 25 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
- R^7 y R^8 son idénticos o diferentes y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, hidroxilo, amino, alcoxycarbonilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo, amino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
- 30 m es 0, 1 o 2;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- 35 q es 0, 1 o 2; y
 x es 0, 1, 2 o 3.

En una realización preferida de la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, n es 2.

En una realización preferida de la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, q es 0 o 1.

En una realización preferida de la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, p es 0 o 1.

En una realización preferida de la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los

5 mismos, cada R^1 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo y $-(CH_2)_xR^a$, en donde el alquilo y heterociclilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y halógeno; y R^a se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo, heterociclilo y $-NR^7R^8$, en donde el cicloalquilo y heterociclilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxialquilo, alquilo y halógeno; y R^7 , R^8 y x son como se define en la fórmula (I).

10 En una realización preferida de la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada R^1 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, ciano y $-(CH_2)_xR^a$, en donde x es 0, y R^a es halógeno o cicloalquilo.

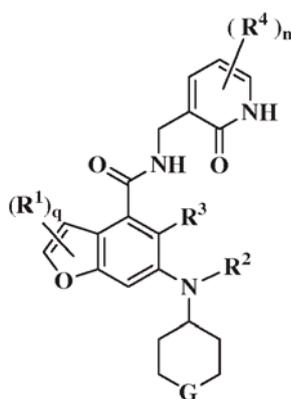
15 En una realización preferida de la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^2 es alquilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo.

20 En una realización preferida de la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno y haloalquilo.

25 En una realización preferida de la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada R^4 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alcoxi.

30 En una realización preferida de la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada R^5 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, haloalquilo, $-C(O)R^6$, $-S(O)_mR^6$ y $-NR^7R^8$, en donde R^6 a R^8 y m son como se define en la fórmula (I), preferiblemente hidrógeno.

35 En una realización preferida de la presente invención, un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



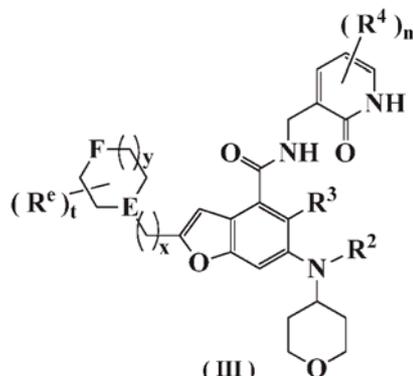
(II)

40 en donde:

G se selecciona entre el grupo que consiste en CR^bR^c , $C=O$, $S(O)_m$, NR^d y oxígeno; R^b y R^c se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, nitro, hidroxí, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$ y $-NR^7R^8$; R^d se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ y $-S(O)_mR^6$; y R^1 a R^4 , R^6 a R^8 , n , m y q son como se define en la fórmula (I).

50 En una realización preferida de la presente invención, un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, mesómero,

racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



5

en donde:

E es CH o átomo de N;

10 F se selecciona entre el grupo que consiste en CR^bR^c, C=O, NR^d y oxígeno;

R^b y R^c se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, nitro, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -S(O)_mR⁶ y -NR⁷R⁸; R^d se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶ y -S(O)_mR⁶;

15 cada R^e es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

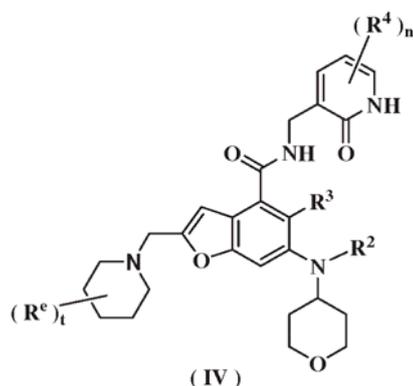
x es 0, 1, 2 o 3;

20 y es 0, 1, 2 o 3; y

R¹ a R⁴, R⁶ a R⁸, m y n son como se definen en la fórmula (I).

En una realización preferida de la presente invención, un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es un compuesto de fórmula (IV), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

25



30 en donde:

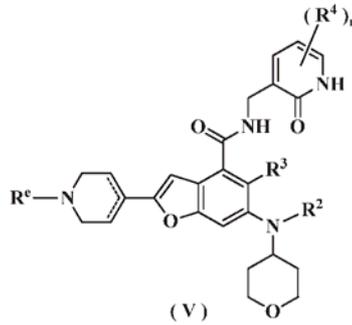
cada R^e es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

35 R² a R⁴ y n son como se definen en la fórmula (I).

En una realización preferida de la presente invención, un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es un compuesto de fórmula (V), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

40

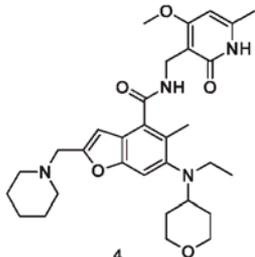
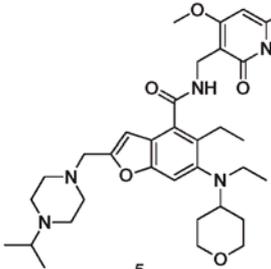
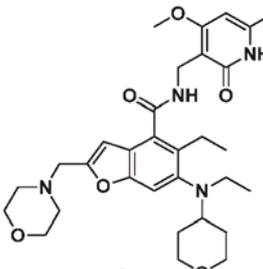
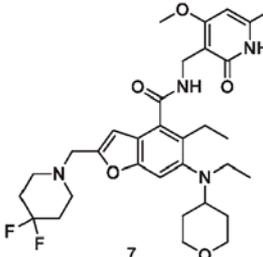
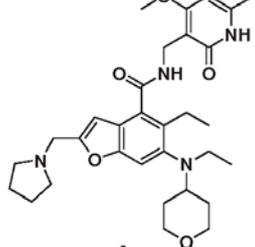


en donde:

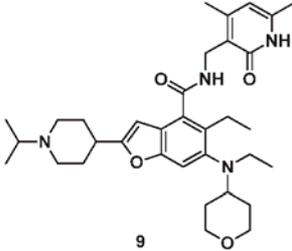
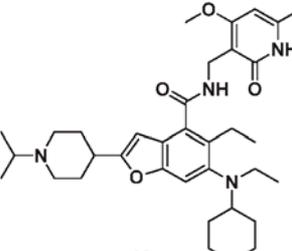
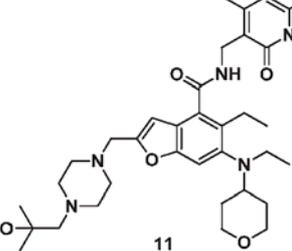
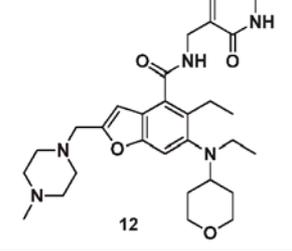
- 5 R^e se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y R² a R⁴ y n son como se definen en la fórmula (I).
- 10 Compuestos típicos de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación:

Ejemplo n.º	Estructura y Nombre
1	<p>1</p> <p>5-etil-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida</p>
2	<p>2</p> <p>N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida</p>
3	<p>3</p> <p>5-etil-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida</p>

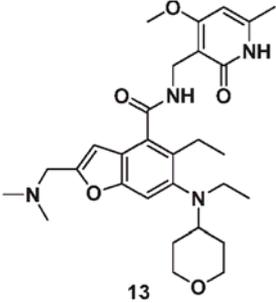
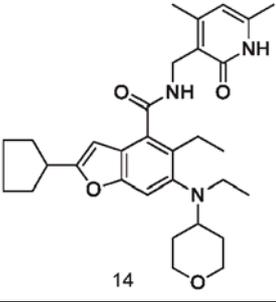
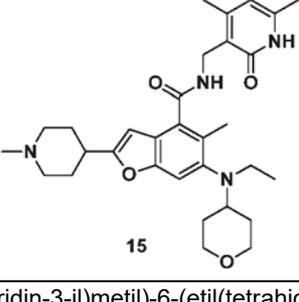
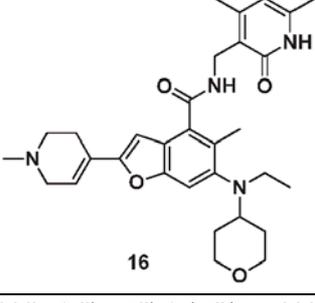
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura y Nombre
4	 <p style="text-align: center;">4</p>
	<p>6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida</p>
5	 <p style="text-align: center;">5</p>
	<p>5-etil-6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>
6	 <p style="text-align: center;">6</p>
	<p>5-etil-6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxamida</p>
7	 <p style="text-align: center;">7</p>
	<p>2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>
8	 <p style="text-align: center;">8</p>

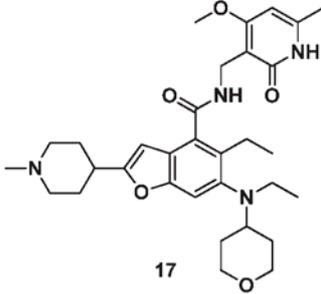
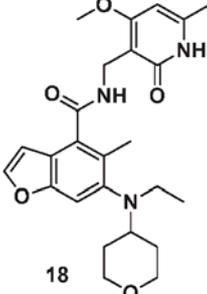
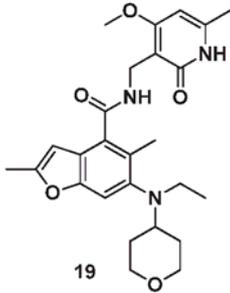
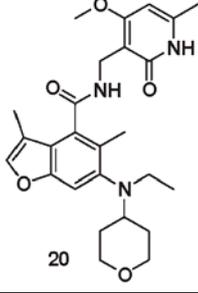
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura y Nombre
	5-etil-6-(etil(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)- <i>N</i> -((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida
9	 <p style="text-align: center;">9</p>
	<i>N</i> -((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxamida
10	 <p style="text-align: center;">10</p>
	5-etil-6-(etil(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)- <i>N</i> -((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida
11	 <p style="text-align: center;">11</p>
	<i>N</i> -((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)-2-((4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxamida
12	 <p style="text-align: center;">12</p>
	5-etil-6-(etil(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)- <i>N</i> -((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

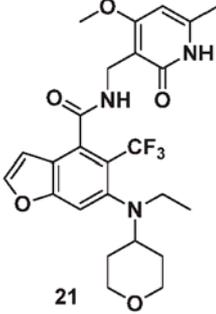
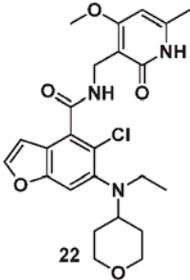
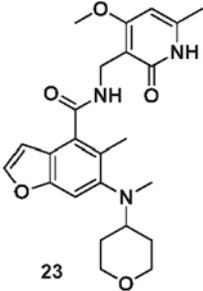
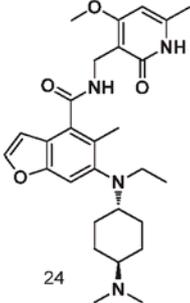
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura y Nombre
13	 <p style="text-align: center;">13</p> <p>2-((dimetilamino)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>
14	 <p style="text-align: center;">14</p> <p>2-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxamida</p>
15	 <p style="text-align: center;">15</p> <p>N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxamida</p>
16	 <p style="text-align: center;">16</p> <p>N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzofuran-4-carboxamida</p>

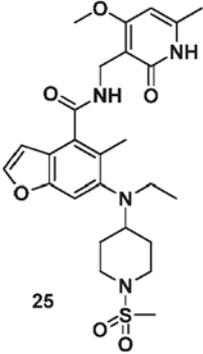
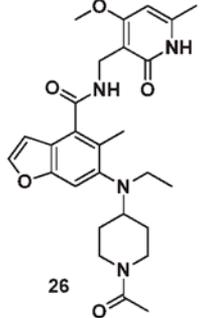
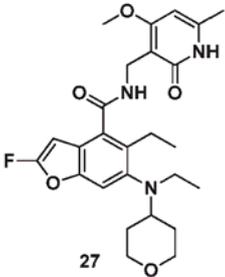
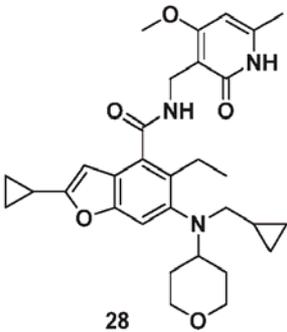
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura y Nombre
17	 <p style="text-align: center;">17</p> <p style="text-align: center;">5-etil-6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxamida</p>
18	 <p style="text-align: center;">18</p> <p style="text-align: center;">6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida</p>
19	 <p style="text-align: center;">19</p> <p style="text-align: center;">6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2,5-dimetilbenzofuran-4-carboxamida</p>
20	 <p style="text-align: center;">20</p> <p style="text-align: center;">6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,5-dimetilbenzofuran-4-carboxamida</p>

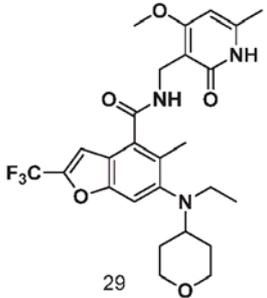
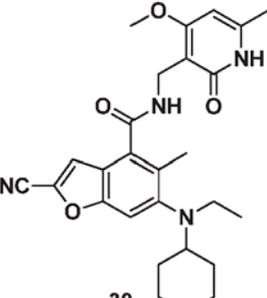
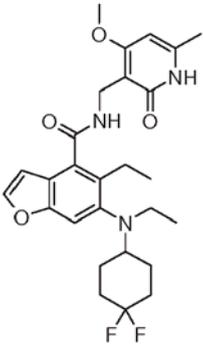
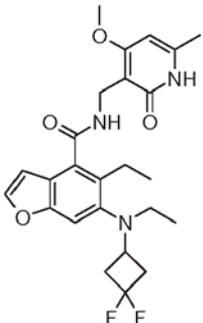
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura y Nombre
21	 <p style="text-align: center;">21</p> <p>6-(etil(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxamida</p>
22	 <p style="text-align: center;">22</p> <p>5-cloro-6-(etil(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>
23	 <p style="text-align: center;">23</p> <p><i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-6-(metil(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxamida</p>
24	 <p style="text-align: center;">24</p> <p>6-(((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(dimetilamino)ciclohexil)etil)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida</p>

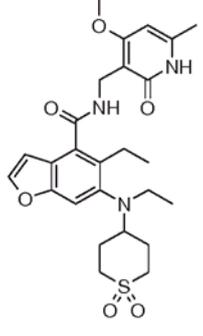
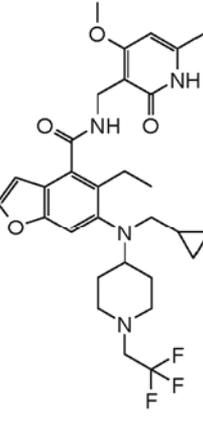
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura y Nombre
25	 <p data-bbox="371 712 1404 766">6-(etil(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida</p>
26	 <p data-bbox="371 1120 1404 1173">6-((1-acetilpiperidin-4-il)(etil)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida</p>
27	 <p data-bbox="371 1478 1404 1532">5-etil-6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-2-fluoro-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>
28	 <p data-bbox="371 1899 1404 1953">2-ciclopropil-6-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-5-etil-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>

(continuación)

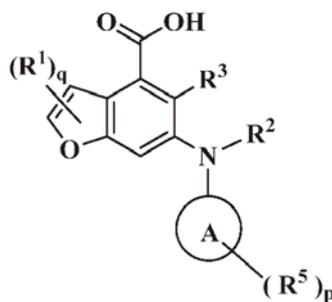
Ejemplo n.º	Estructura y Nombre
29	 <p data-bbox="861 616 885 645">29</p> <p data-bbox="391 660 1396 719">6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-2-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxamida</p>
30	 <p data-bbox="861 1019 885 1048">30</p> <p data-bbox="391 1064 1396 1128">2-ciano-6-(etil(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida</p>
31	 <p data-bbox="869 1489 893 1518">31</p> <p data-bbox="391 1534 1396 1588">6-((4,4-difluorociclohexil)(etil)amino)-5-etil-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>
32	 <p data-bbox="893 1948 917 1977">32</p> <p data-bbox="391 1993 1396 2042">6-((3,3-difluorociclobutil)(etil)amino)-5-etil-<i>N</i>-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura y Nombre
33	 <p style="text-align: center;">33</p>
	<p style="text-align: center;">6-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)(etil)amino)-5-etil-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>
34	 <p style="text-align: center;">34</p>
	<p style="text-align: center;">6-((ciclopropilmetil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)-5-etil-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida</p>

o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 La presente invención también proporciona un intermedio para preparar el compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es decir, un compuesto de fórmula (VI):



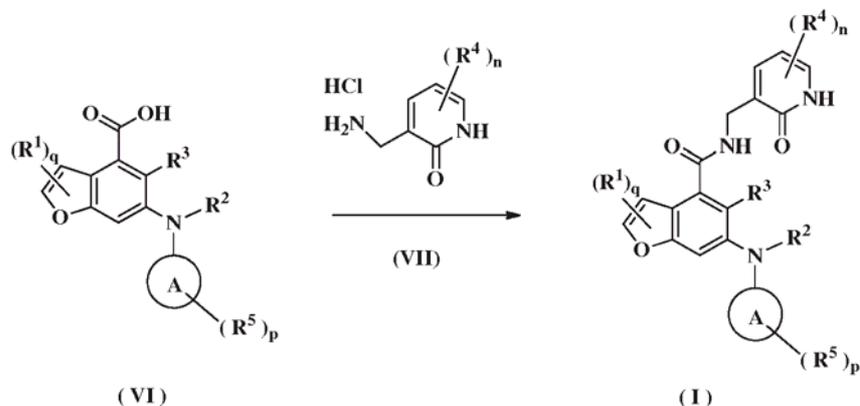
(VI)

10 o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

15 anillo A, R¹ a R³, R⁵, p y q son como se define en la fórmula (I).

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende una etapa de:



- 5 condensar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) a temperatura ambiente para obtener el compuesto de fórmula (I);
 en donde:
 R¹ a R⁵, anillos A, p, q y n son como se definen en (I).

- 10 En otro aspecto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la composición mencionada anteriormente que comprende una
 15 etapa de mezclar un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- La presente invención se refieren además al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los
 20 mismos, o una composición farmacéutica que comprende los mismos, en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar tumor y cáncer, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en linfoma, leucemia, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de hígado, melanoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, mesotelioma, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de
 25 estómago, cáncer de páncreas, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer oral, cáncer de hueso, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, tumor de trompas de Falopio, tumor de ovario, tumor peritoneal, glioma, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, y mieloma; preferiblemente linfoma, leucemia, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de hígado, melanoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial y mesotelioma; en donde el cáncer de pulmón se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de
 30 células no pequeñas; en donde la leucemia se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia de linaje mixto; en donde el linfoma se selecciona entre linfoma no de Hodgkin, linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma folicular.

- La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una
 35 composición farmacéutica que comprende los mismos para su uso como un medicamento para prevenir y/o tratar tumor y cáncer, en donde el tumor y cáncer son como se han definido anteriormente.

- La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una
 40 composición farmacéutica que comprende los mismos, como inhibidor de EZH2 en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar tumor y cáncer, en donde el tumor y cáncer son como se han definido anteriormente.

- La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una
 45 composición farmacéutica que comprende los mismos, en la preparación de un medicamento para inhibir EZH2.

- La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una
 50 composición farmacéutica que comprende los mismos para su uso como medicamento para inhibir EZH2.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para su

administración oral, por ejemplo, un comprimido, trocisco, pastillas para chupar, una suspensión acuosa u oleosa, polvo o gránulo dispersable, emulsión, cápsula dura o blanda, o jarabe o elixir. Las composiciones orales pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en
 5 agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes, para proporcionar una formulación farmacéutica agradable y de sabor aceptable. El comprimido contiene el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados para la fabricación de un comprimido.

Una suspensión acuosa contiene el principio activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de una
 10 suspensión acuosa. La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes, tales como etilparabeno o n-propilparabeno, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Una suspensión de aceite puede formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal. La suspensión de
 15 aceite puede contener un espesante. Los agentes edulcorantes y aromatizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación de sabor aceptable.

El principio activo en mezcla con los agentes dispersantes o humectantes, agente de suspensión o uno o más
 20 conservantes, puede prepararse como un polvo o gránulo dispersable adecuado para la preparación de una suspensión acuosa añadiendo agua. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, pueden añadirse también. Estas composiciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 La presente composición farmacéutica puede estar también en forma de una emulsión de aceite en agua.

La composición farmacéutica puede estar en forma de solución acuosa inyectable estéril. Los vehículos y disolventes
 30 aceptables que pueden emplearse son agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite de soja y lecitina, la solución oleosa se introduce entonces en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. La solución o microemulsión inyectable puede introducirse en el torrente sanguíneo del individuo mediante inyección en bolo localizada. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión
 35 de manera que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, puede utilizarse un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de un dispositivo de este tipo es la bomba de inyección intravenosa Deltac CADD-PLUS. TM. 5400.

La composición farmacéutica puede estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril para
 40 administración intramuscular y subcutánea. Una suspensión de este tipo puede formularse con dispersantes o agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados como se ha descrito anteriormente de acuerdo con técnicas conocidas. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril preparada en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Además, un aceite fijo estéril puede usarse fácilmente como un disolvente o medio de suspensión.

45 El presente compuesto puede administrarse en forma de supositorio para administración rectal. Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mezclando fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales, pero líquido en el recto, fundiendo de ese modo en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, glicerol gelatina, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles con diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicoles.

50 Es bien conocido por los expertos en la materia que la dosificación de un fármaco depende de una variedad de factores que incluyen, pero sin limitación, los siguientes factores: actividad de un compuesto específico, edad del paciente, peso del paciente, el estado de salud general del paciente, comportamiento del paciente, dieta del paciente, el momento de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y similares.
 55 Además, el mejor tratamiento, tal como modo de tratamiento, la dosis diaria del compuesto de fórmula (I) o el tipo de sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden verificarse mediante regímenes terapéuticos tradicionales.

Descripción detallada de la invención

60 A menos que se indique otra cosa, los términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados descritos más adelante.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado incluyendo grupos de cadena lineal y de cadena
 65 ramificada C₁ a C₂₀, preferiblemente un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo,

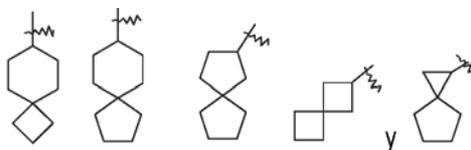
2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, n-nonilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, n-decilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, e isómeros ramificados de los mismos. Más preferiblemente, un grupo alquilo es un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes pueden estar sustituidos en cualquier punto de conexión disponible. El grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tior, hidroxi, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterociclicalcoxi, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, carboxi y alcoxicarbonilo.

"Alquilenilo" se refiere a un alquilo del cual un átomo de hidrógeno está sustituido adicionalmente, por ejemplo, "metileno" se refiere a $-\text{CH}_2-$, "etileno" se refiere a $-(\text{CH}_2)_2-$, "propileno" se refiere a $-(\text{CH}_2)_3-$, "butileno" se refiere a $-(\text{CH}_2)_4-$ y similares.

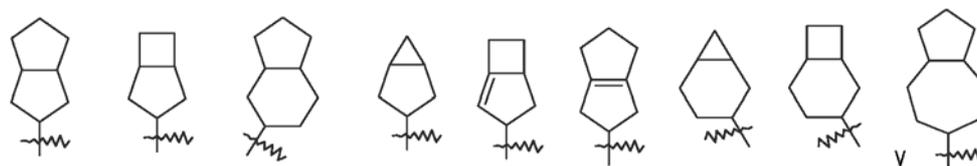
"Alqueno" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo y similares. El grupo alqueno puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tior, hidroxi, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio y alquiltio heterocíclico.

"Cicloalquilo" se refiere un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado y/o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo, y similares. Cicloalquilo policíclico incluye un cicloalquilo que tiene un anillo espiri, un anillo condensado o un anillo puenteado.

"Espirocicloalquilo" se refiere a un grupo policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (llamado espiri átomo), en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, preferiblemente espiri cicloalquilo de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente espiri cicloalquilo de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de los espirioátomos compartidos entre los anillos, espiri cicloalquilo se puede dividir en mono-espiri cicloalquilo, di-espiri cicloalquilo o poli-espiri cicloalquilo, preferiblemente un mono-espiri cicloalquilo o di-espiri cicloalquilo, y más preferiblemente mono-espiri cicloalquilo de 4 miembros/4 miembros, de 4 miembros/5 miembros, de 4 miembros/6 miembros, de 5 miembros/5 miembros o de 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos no limitantes de espiri cicloalquilo incluyen:

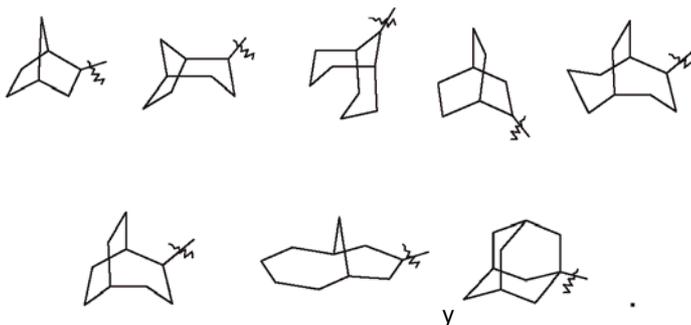


"Cicloalquilo condensado" se refiere a un grupo policíclico completamente de carbono de 5 a 20 miembros, en donde cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo, en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, preferiblemente cicloalquilo condensado de 6 a 14 miembros, más preferiblemente cicloalquilo condensado de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de miembros de anillo, cicloalquilo condensado se puede dividir en cicloalquilo condensado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, preferiblemente cicloalquilo condensado bicíclico o tricíclico, y más preferiblemente cicloalquilo condensado bicíclico de 5 miembros/5 miembros o de 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo condensado incluyen:



"Cicloalquilo puenteado" se refiere a un grupo policíclico completamente de carbono de 5 a 20 miembros, en donde cada dos anillos en el sistema comparten dos anillos desconectados, en donde los anillos pueden tener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, preferiblemente cicloalquilo puenteado de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente cicloalquilo puenteado de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de miembros de anillo, cicloalquilo puenteado se puede dividir en cicloalquilo puenteado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, preferiblemente cicloalquilo puenteado bicíclico, tricíclico o tetracíclico, y más preferiblemente cicloalquilo puenteado bicíclico o tricíclico. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos puenteados incluyen:

10

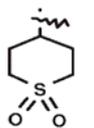


- 15 El anillo de cicloalquilo puede estar condensado con el anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el anillo enlazado a la estructura precursora es cicloalquilo. Los ejemplos no limitantes incluyen indanilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptilo y similares. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, carboxi y alcoxycarbonilo.
- 20

"Heterociclilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado y/o parcialmente insaturado de 3 a 20 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S(O)_m (en donde m es un número entero de 0 a 2) como átomos en el anillo, pero excluyendo -O-O-, -O-S- o -S-S- en el anillo, siendo átomos de carbono el resto de los átomos del anillo. Preferiblemente, el heterociclilo tiene de 3 a 12 átomos en donde de 1 a 4 átomos son heteroátomos, más preferiblemente de 3 a 8 átomos en donde de 1 a 3 átomos son heteroátomos, y lo más preferiblemente de 3 a 6 átomos en donde de 1 a 2 átomos son heteroátomos. Los ejemplos no limitantes de heterociclilo monocíclico incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidroimidazolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperazinilo, piranilo y similares, preferiblemente piperidinilo, pirrolidinilo, piranilo, morfolinilo o

25

30

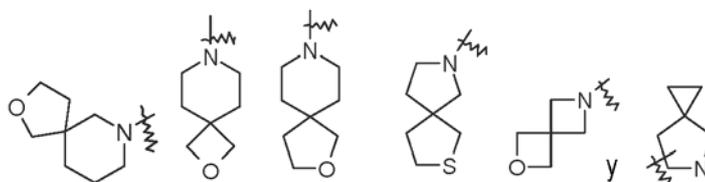


- 35 El heterociclilo policíclico incluye un heterociclilo que tiene un anillo espiro, un anillo condensado o un anillo puenteado.

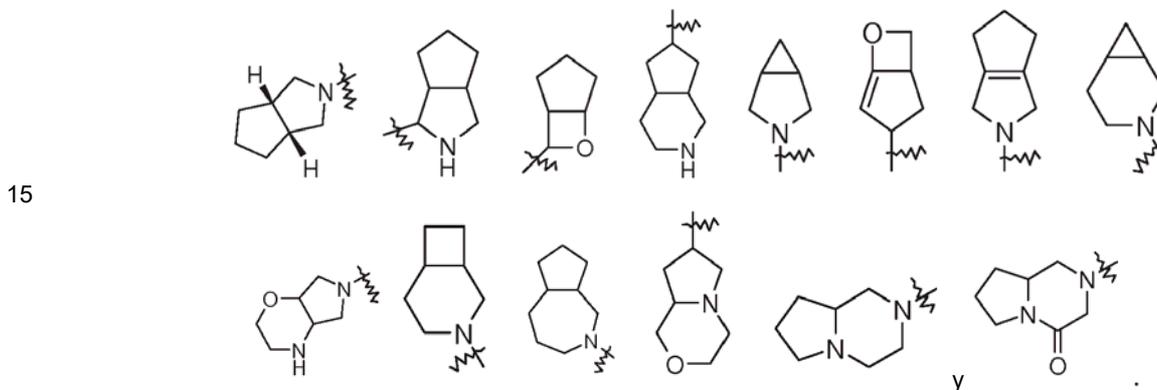
"Espiro heterociclilo" se refiere a un heterociclilo policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo común (llamado espiro átomo), en donde los anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S(O)_m (en donde m es un número entero de 0 a 2) como átomos en el anillo, siendo átomos de carbono el resto de los átomos del anillo, en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, preferiblemente espiro heterociclilo de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente espiro heterociclilo de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de los espiroátomos compartidos entre los anillos, espiro heterociclilo se puede dividir en mono-espiro heterociclilo, di-espiro heterociclilo o poli-espiro heterociclilo, preferiblemente mono-espiro heterociclilo o diespiro heterociclilo, y más preferiblemente mono-espiro heterociclilo de 4 miembros/4 miembros, de 4 miembros/5 miembros, de 4 miembros/6 miembros, de 5 miembros/5 miembros o de 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos no limitantes de espiro heterociclilos incluyen:

40

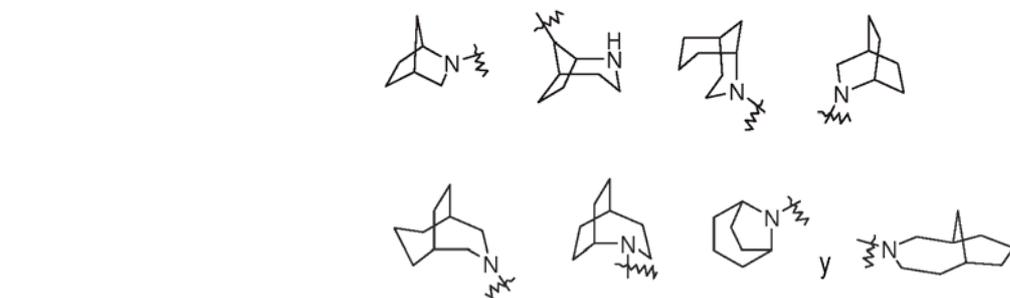
45



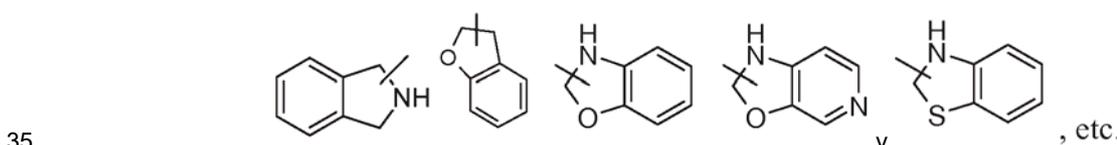
"Heterociclilo condensado" se refiere a un grupo heterociclilo policíclico de 5 a 20 miembros, en donde cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos con otro anillo, en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, y en donde los anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S(O)_m (en donde m es un número entero de 0 a 2) como átomos en el anillo, siendo átomos de carbono el resto de los átomos del anillo, preferiblemente heterociclilo condensado de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente heterociclilo condensado de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de miembros de anillo, heterociclilo condensado se puede dividir en heterociclilo condensado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, preferiblemente heterociclilo condensado bicíclico o tricíclico, y más preferiblemente heterociclilo condensado bicíclico de 5 miembros/5 miembros, o de 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos no limitantes de heterociclilo condensado incluyen:



"Heterociclilo puenteado" se refiere a un grupo heterociclilo policíclico de 5 a 14 miembros, en donde cada dos anillos en el sistema comparten dos átomos desconectados, en donde los anillos pueden tener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, y los anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S(O)_m (n donde m es un número entero de 0 a 2) como átomos en el anillo, siendo átomos de carbono el resto de los átomos del anillo, preferiblemente heterociclilo puenteado de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente heterociclilo puenteado de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de miembros de anillo, heterociclilo puenteado se puede dividir en heterociclilo puenteado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, preferiblemente heterociclilo puenteado bicíclico, tricíclico o tetracíclico, y más preferiblemente heterociclilo puenteado bicíclico o tricíclico. Los ejemplos no limitantes de heterocicilos puenteados incluyen:

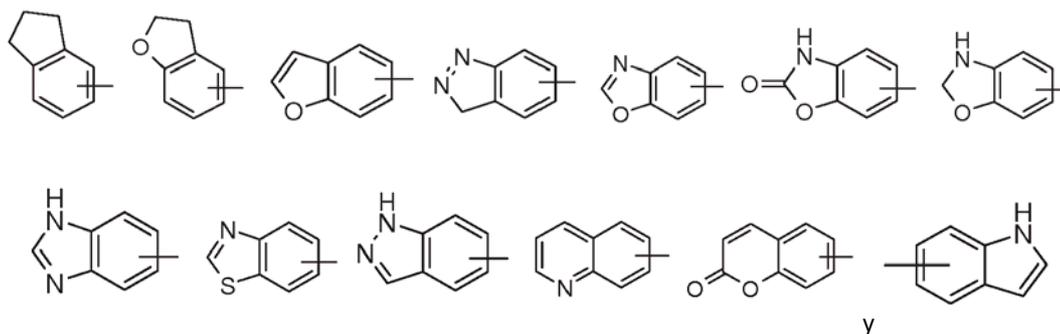


El anillo de heterociclilo puede estar condensado con el anillo de arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en donde el anillo enlazado a la estructura precursora es heterociclilo. Los ejemplos no limitantes incluyen:



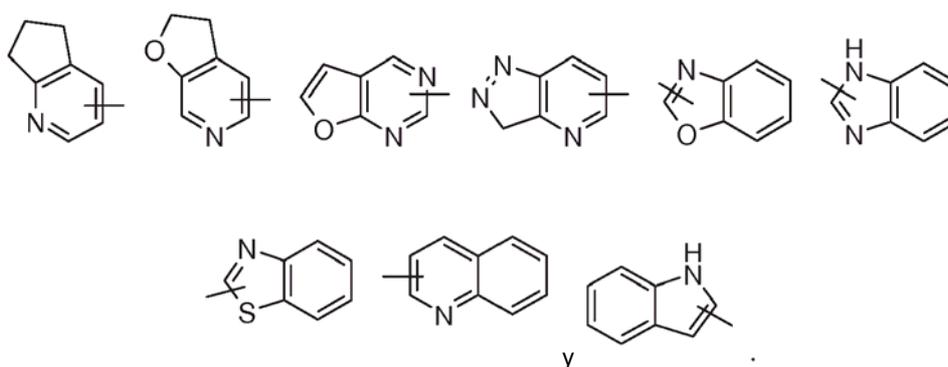
El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, carboxi y alcocarbonilo.

5 "Arilo" se refiere a un anillo monocíclico completamente de carbono de 6 a 14 miembros o un anillo policíclico condensado (es decir, cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo en el sistema) que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, preferiblemente arilo de 6 a 10 miembros, por ejemplo, fenilo y naftilo, y más preferiblemente fenilo. El anillo de arilo puede estar condensado con el anillo de heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, en donde el anillo enlazado a la estructura precursora es un anillo de arilo. Los ejemplos no limitantes incluyen:



El arilo puede estar opcionalmente sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, carboxi y alcocarbonilo.

20 "Heteroarilo" se refiere a un sistema heteroaromático de 5 a 14 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N como átomos en el anillo, preferiblemente un heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos, más preferiblemente un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos, por ejemplo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiadiazol, pirazinilo y similares, preferiblemente imidazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo o tiazolilo, y más preferiblemente pirazolilo o tiazolilo. El anillo de heteroarilo puede estar condensado con el anillo de arilo, heterociclilo o cicloalquilo, en donde el anillo enlazado a la estructura precursora es un anillo de heteroarilo. Los ejemplos no limitantes incluyen:



35 El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, carboxi y alcocarbonilo.

40 "Alcoxi" se refiere a un grupo -O-(alquilo) o un -O-(cicloalquilo sin sustituir), en donde el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares. El alcoxi puede estar opcionalmente sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, carboxi y alcocarbonilo.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos, en donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.

5 "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más halógenos, en donde el alcoxi es como se ha definido anteriormente.

"Hidroalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con hidroxio(s), en donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.

10 "Hidroxio" se refiere a un grupo -OH.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

15 "Amino" se refiere a un grupo -NH₂.

"Ciano" se refiere a un grupo -CN.

"Nitro" se refiere a un grupo -NO₂.

20 "Oxo" se refiere a un grupo =O.

"Carbonilo" se refiere a un grupo -C=O.

25 "Carboxilo" se refiere a un grupo -C(O)OH.

"Isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

"Hidroxiimino" se refiere a un grupo =N-OH.

30 "Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)O(alquilo) o -C(O)O(cicloalquilo), en donde el alquilo y cicloalquilo son como se han definido anteriormente.

"Haluro de acilo" se refiere a un compuesto que comprende un grupo -C(O)-halógeno.

35 "Opcional" o "de forma opcional" significa que el suceso o circunstancia descrita puede producirse posteriormente, pero no necesariamente, y una descripción de este tipo incluye la situación en la que no es necesario que se produzca el suceso o circunstancia. Por ejemplo, "el grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un alquilo" significa que un grupo alquilo puede estar, pero no necesariamente, presente, y una descripción de este tipo incluye la situación en la que el grupo heterociclilo está sustituido con un alquilo y el grupo heterociclilo está sin sustituir con un alquilo.

40 "Sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en un grupo, preferiblemente hasta 5, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de hidrógeno, independientemente sustituido con un número correspondiente de sustituyentes. No hace falta decir que los sustituyentes solo existen en su posición química posible. El experto en la técnica puede determinar si la sustitución es posible o imposible por experimentos o teorías sin realizar esfuerzos excesivos. Por ejemplo, la combinación de amino o hidroxio que tiene átomos de hidrógeno y carbono libres que tienen enlaces insaturados (tales como olefínicos) puede ser inestable.

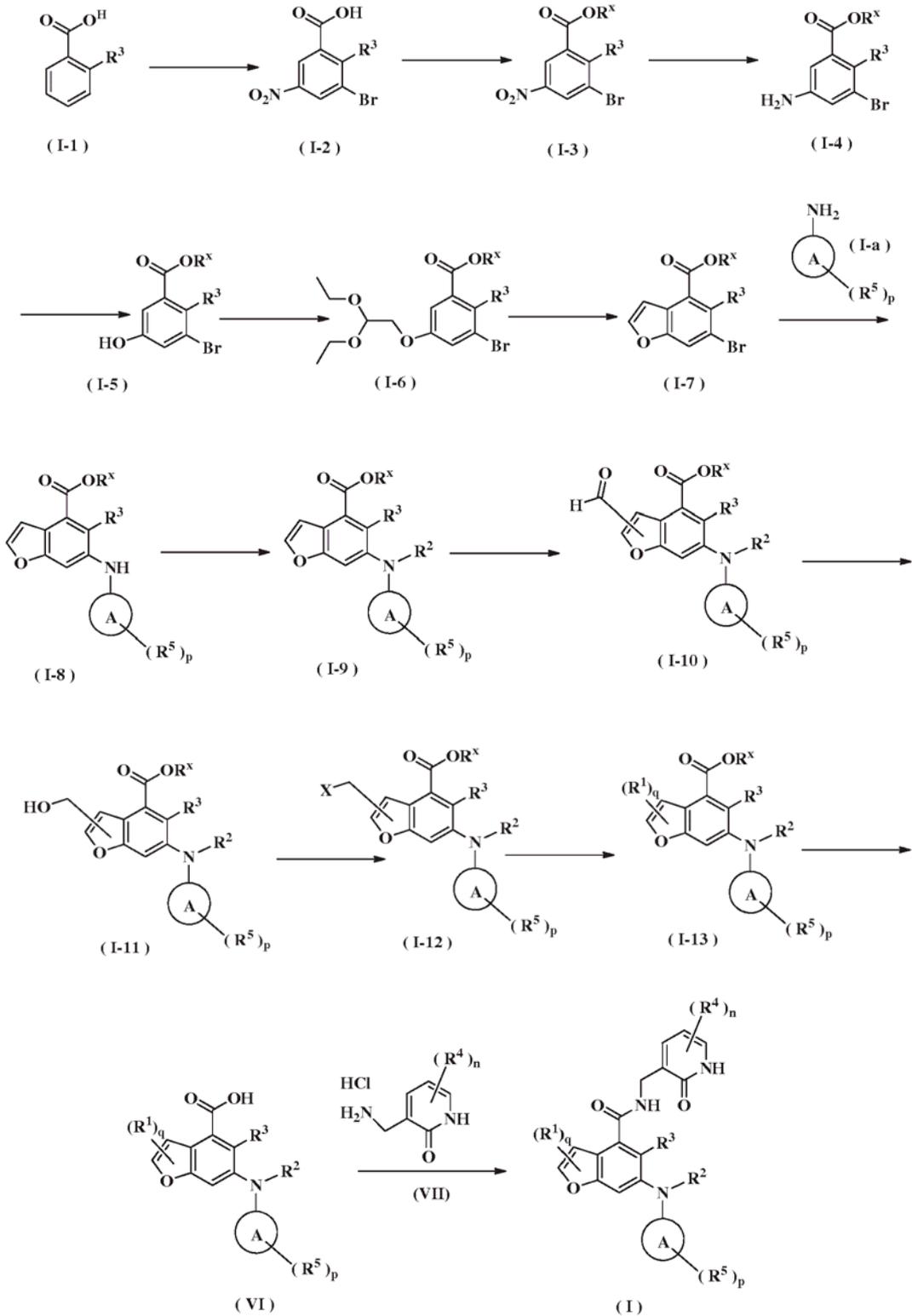
50 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención o sales o profármacos fisiológica/farmacéuticamente aceptables de los mismos, y otros componentes químicos, y otros componentes tales como vehículos y excipientes fisiológica/farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, lo que facilita la absorción del principio activo, presentando así actividad biológica.

55 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente invención, que es segura y efectiva en mamíferos y tiene la actividad biológica deseada.

MÉTODO DE SÍNTESIS DEL COMPUESTO DE LA PRESENTE INVENCION

60 Para alcanzar el objeto de la presente invención, la presente invención aplica las siguientes soluciones técnicas de síntesis.

65 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, comprende las siguientes etapas:



5

10

15

Un compuesto de fórmula (1-1) se añade a ácido sulfúrico en un baño de hielo, se añaden nitrato sódico y *N*-bromosuccinimida en lotes para obtener el compuesto de fórmula (1-2) bajo calentamiento. El compuesto de fórmula (1-2) se somete a una reacción de esterificación con un cloruro bajo una condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (1-3), en donde el reactivo alcalino que proporciona la condición alcalina es preferiblemente carbonato potásico. El compuesto de fórmula (1-3) se reduce para obtener un compuesto de fórmula (1-4). Se obtiene un compuesto de (1-5) en presencia de ácido sulfúrico y nitrito sódico a partir del compuesto de fórmula (1-4). El compuesto de fórmula (1-5) se hace reaccionar con 2-bromo-1,1-dietoxietano bajo una condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (1-6). El compuesto de fórmula (1-6) se somete a una reacción de ciclación con 3-bromo-5-(2,2-

dietoxietoxi)-2-etilbenzoato bajo calentamiento y en una condición ácida para obtener un compuesto de fórmula (I-7). El compuesto de fórmula (I-7) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (Ia) en presencia de un catalizador bajo calentamiento y en una condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (I-8), en donde el reactivo alcalino que proporciona la condición alcalina para esta reacción es preferiblemente carbonato potásico, y el catalizador es preferiblemente tris(dibencilidenoacetona)dipaladio o (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno. El compuesto de fórmula (I-8) se hace reaccionar con haluro de alquilo bajo una condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (I-9). El compuesto de fórmula (I-9) se hace reaccionar con *N,N*-dimetilformamida bajo una condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (1-10), en donde el reactivo alcalino que proporciona la condición alcalina para esta reacción es preferiblemente diisopropilamida de litio. El compuesto de fórmula (1-10) se reduce a un compuesto de fórmula (1-11) en presencia de un agente reductor, en donde el agente reductor bajo esta condición es preferiblemente borohidruro sódico. El compuesto de fórmula (1-11) se hace reaccionar con tribromuro de fósforo para obtener un compuesto de fórmula (1-12). El compuesto de fórmula (1-12) se hace reaccionar con R¹H para obtener un compuesto de fórmula (1-13). El compuesto de fórmula (1-13) se hidroliza bajo una condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (VI), en donde el reactivo alcalino que proporciona la condición alcalina para esta reacción es preferiblemente hidróxido sódico. El compuesto de fórmula (VI) se somete a una reacción de acilación con un compuesto de fórmula (VII) para obtener un compuesto de fórmula (I).

El reactivo que proporciona una condición alcalina incluye bases orgánicas y bases inorgánicas, en donde las bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *n*-butil litio, diisopropilamida de litio, acetato de potasio, *tert*-butóxido sódico y *tert*-butóxido potásico, y en donde las bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, hidruro sódico, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato potásico y carbonato de cesio.

El catalizador implicado incluye, pero sin limitación, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, acetato de paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, trifenilfosfina, tetraquitrifenilfosfina paladio.

En donde:

R^x se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxicarbonilo, nitro, ciano, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
X es halógeno;
R¹ a R⁵, anillos A, p, q y n son como se define en la fórmula (I).

Realizaciones preferidas

La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, pero los ejemplos no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

Las estructuras de los compuestos se identifican mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y/o espectrometría de masas (EM). La RMN se determina mediante una máquina Bruker AVANCE-400. Los disolventes para la determinación son dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆), cloroformo deuterado (CDCl₃) y metanol deuterado (CD₃OD), el patrón interno es tetrametilsilano (TMS), y los desplazamientos químicos de RMN (δ) se dan en 10⁻⁶ (ppm).

La EM se determina mediante un espectrómetro de masas FINNIGAN LCQAd (IEN) (fabricante: Thermo, tipo: Finnigan LCQ advantage MAX).

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se determinó en un espectrómetro de cromatografía líquida de alta presión Agilent 1200DAD (columna cromatográfica Sunfire C18, 150 x 4,6 mm) y un espectrómetro de cromatografía líquida de alta presión Waters 2695-2996 (columna cromatográfica Gemini C18, 150 x 4,6 mm).

Las tasas de inhibición de cinasa promedio y los valores de CI₅₀ se determinan mediante un aparato NovoStar ELISA (BMG Co., Alemania).

Se usa placa de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o Qingdao GF254 para cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (CCF). La dimensión de la placa de gel de sílice usada en CCF es de 0,15 mm a 0,2 mm, y la dimensión de la placa de gel de sílice usada en la purificación de producto es de 0,4 mm a 0,5 mm.

Se usa gel de sílice de Yantai Huanghai de 200 a 300 de malla como vehículo para cromatografía en columna.

Los materiales de partida conocidos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos de síntesis

convencionales en la técnica, o pueden adquirirse de ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., o Dari chemical Company, etc.

5 A menos que se indique otra cosa, las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera de argón o atmósfera de nitrógeno.

La expresión "atmósfera de argón" o "atmósfera de nitrógeno" significa que un matraz de reacción está equipado con un balón de argón o nitrógeno de 1 l.

10 La expresión "atmósfera de hidrógeno" significa que un matraz de reacción está equipado con un balón de hidrógeno de 1 l.

Las reacciones de hidrogenación presurizadas se realizan con un instrumento de hidrogenación Parr 3916EKX y un generador de hidrógeno QL-500 o un instrumento de hidrogenación HC2-SS.

15 En reacciones de hidrogenación, el sistema de reacción se lleva generalmente a vacío y se carga con hidrógeno, repitiéndose la operación anterior tres veces.

El reactor de microondas de tipo CEM Discover-S 908860 se usa en reacción de microondas.

20 A menos que se indique otra cosa, la solución utilizada en las reacciones se refiere a una solución acuosa.

A menos que se indique otra cosa, la temperatura de reacción en las reacciones se refiere a temperatura ambiente.

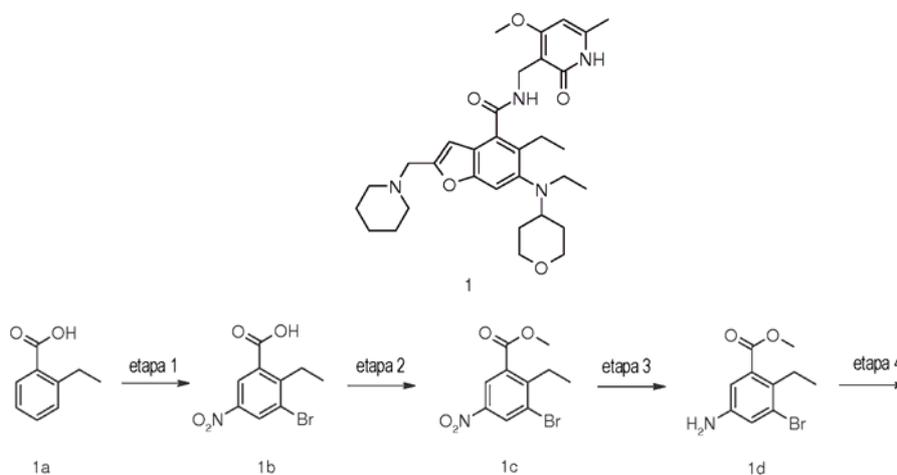
25 La temperatura ambiente es la temperatura de reacción más apropiada, y varía de 20 °C a 30 °C.

El proceso de reacción se monitoriza mediante cromatografía de capa fina (CCF), y el sistema de disolvente de revelado incluye: A: sistema de diclorometano y metanol, B: sistema de *n*-hexano y acetato de etilo, C: sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, D: acetona. La proporción del volumen del disolvente puede ajustarse de acuerdo con la polaridad de los compuestos.

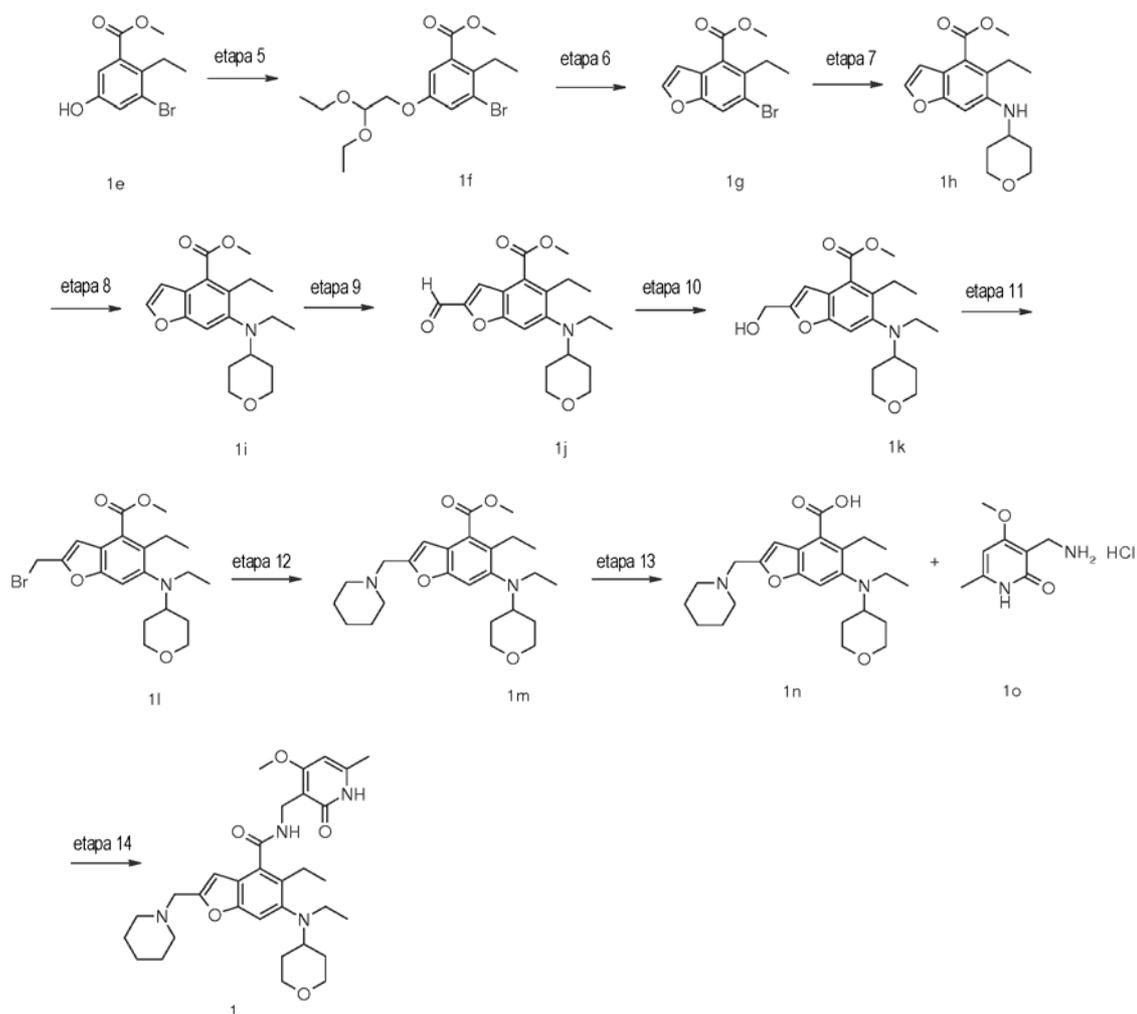
35 El sistema de elución para la purificación de los compuestos por cromatografía en columna y cromatografía de capa fina incluye: A: sistema de diclorometano y metanol, B: sistema de *n*-hexano y acetato de etilo, C: *n*-hexano, sistema de acetato de etilo y diclorometano, D: sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, E: acetato de etilo. La proporción del volumen del disolvente puede ajustarse de acuerdo con la polaridad de los compuestos, y algunas veces también puede añadirse un poco de reactivo alcalino, tal como trietilamina o un reactivo ácido.

Ejemplo 1

40 5-Etil-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida



45



5

Etapa 1

10

Ácido 3-bromo-2-etil-5-nitrobenzoico

Se añadió ácido 2-etilbenzoico 1a (20,0 g, 133 mmol, preparado por un método divulgado en "Journal of the American Chemical Society, 1991, 113(13), 4931-6") a 150 ml de ácido sulfúrico, entonces se añadió nitrato sódico (11,3 g, 133 mmol) en lotes en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 3 horas, entonces se añadió *N*-bromosuccinimida (2,6 g, 14,5 mmol) en lotes. El sistema de reacción se agitó durante 1 hora a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se vertió en agua helada, se agitó bien y se filtró. El filtrado se lavó con agua y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto ácido 3-bromo-2-etil-5-nitrobenzoico 1b (35 g) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 2

25

3-Bromo-2-etil-5-nitrobenzoato de metilo

El producto en bruto ácido 3-bromo-2-etil-5-nitrobenzoico 1b (35 g, 128 mmol) se disolvió en 200 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron yodometano (21,8 g, 153 mmol) y carbonato potásico (35,3 g, 255 mmol). El sistema de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua en exceso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 3-bromo-2-etil-5-nitrobenzoato de metilo 1c (36 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35 Etapa 3

5-Amino-3-bromo-2-etilbenzoato de metilo

El producto en bruto 3-bromo-2-etil-5-nitrobenzoato de metilo 1c (35,0 g, 121 mmol) se añadió a 250 ml de etanol y 150 ml de agua. La mezcla se calentó a 70 °C, se añadió cloruro de amonio (52,8 g, 969 mmol), entonces se añadió polvo de hierro (34 g, 606 mmol) en lotes. El sistema de reacción se agitó durante 2 horas a 70 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se filtró a través de celite mientras seguía caliente. La torta de filtro se lavó con etanol caliente, entonces el filtrado se combinó y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 5-amino-3-bromo-2-etilbenzoato de metilo 1d (22,0 g, rendimiento 70 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4

3-Bromo-2-etil-5-hidroxibenzoato de metilo

5-Amino-3-bromo-2-etilbenzoato de metilo 1d (15,0 g, 58 mmol) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo, entonces se añadieron 200 ml de ácido sulfúrico al 10 %. La mezcla se agitó bien y se enfrió a 3 °C en un baño de hielo-sal, entonces se añadieron 10 ml de una solución previamente preparada de nitrito sódico (4,4 g, 64 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a la temperatura anterior, añadiéndose gota a gota 200 ml de ácido sulfúrico al 50 %, entonces se agitó durante 1 hora a 90 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 3-bromo-2-etil-5-hidroxibenzoato de metilo 1e (5,5 g, rendimiento 37 %) en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 5

3-Bromo-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-etilbenzoato de metilo

3-Bromo-2-etil-5-hidroxibenzoato de metilo 1e (35 g, 135 mmol) se disolvió en 200 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 2-bromo-1,1-dietoxietano (40 g, 202 mmol) y carbonato potásico (37 g, 269 mmol). El sistema de reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida para retirar *N,N*-dimetilformamida. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 3-bromo-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-etilbenzoato de metilo 1f (40 g, rendimiento 80 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 6

6-Bromo-5-etilbenzofuran-4-carboxilato de metilo

Se añadió ácido polifosfórico (30 g) a 400 ml de tolueno. La mezcla se calentó a 100 °C, se añadieron 50 ml de una solución previamente preparada de 3-bromo-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-etilbenzoato de metilo 1f (40 g, 107 mmol) en tolueno con agitación. La mezcla se agitó durante 16 horas a 100 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se decantó el sobrenadante. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo. Dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de carbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 6-bromo-5-etilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 1g (11,8 g, rendimiento 39 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 7

5-Etil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo

6-bromo-5-etilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 1g (11,0 g, 39 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (5,89 g, 58 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (3,6 g, 3,9 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (4,86 g, 7,8 mmol) y carbonato de cesio (38 g, 117 mmol) se disolvieron en 100 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite, y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 5-etil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1h (10,0 g, rendimiento 85 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 8

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo

5-Etil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1h (10,0 g, 0,033 mmol) se disolvió en 150 ml de 1,2-dicloroetano, entonces se añadieron acetaldehído (7,2 g, 0,165 mmol) y ácido acético (9,9 g, 0,165 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (20,8 g, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1i (7,8 g, rendimiento 71 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM m/z (CL-EM): 332,4 [M+1]

Etapa 9

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-formilbenzofuran-4-carboxilato de metilo

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1i (1,6 g, 4,8 mmol) se disolvió en 25 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se enfrió a -70 °C, entonces se añadió diisopropilamida de litio 2,0 M (3,6 ml, 7,3 mmol) gota a gota en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 90 minutos, entonces se añadió *N,N*-dimetilformamida (536 mg, 7,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, entonces se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio en exceso. La mezcla se agitó bien y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-formilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 1j (1,3 g, rendimiento 75 %) en forma de un aceite de color amarillo.
EM m/z (IEN): 360,2 [M+1]

Etapa 10

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(hidroximetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-formilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 1j (1,4 g, 3,9 mmol) se disolvió en 5 ml de tetrahydrofurano y 10 ml de metanol, entonces se añadió borohidruro sódico (222 mg, 5,8 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron agua y una solución saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(hidroximetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1k (1,4 g, rendimiento 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 11

2-(Bromometil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(hidroximetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1k (1,0 g, 2,8 mmol) se disolvió en 30 ml de tetrahydrofurano, entonces se añadió tribromuro de fósforo (1,12 g, 4,2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 2-(bromometil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1l (1,15 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 12

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo

El producto en bruto 2-(bromometil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1l (1,15 g, 2,7 mmol) se disolvió en 15 ml de acetonitrilo, entonces se añadieron 10 ml de una solución previamente

preparada de piperidina (362 mg, 4,3 mmol) en acetonitrilo gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1m (1,2 g, rendimiento 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.
EM m/z (CL-EM): 429,2 [M+1]

Etapa 13

Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico

5-Etil -6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1m (1,2 g, 2,7 mmol) se disolvió en 5 ml de tetrahydrofurano y 20 ml de metanol, entonces se añadieron 5 ml de solución de hidróxido sódico 4 M. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH de la solución de reacción a 4. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1) y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1). El filtrado se combinó y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico 1n (1,1 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
EM m/z (CL-EM): 415,2 [M+1]

Etapa 14

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida

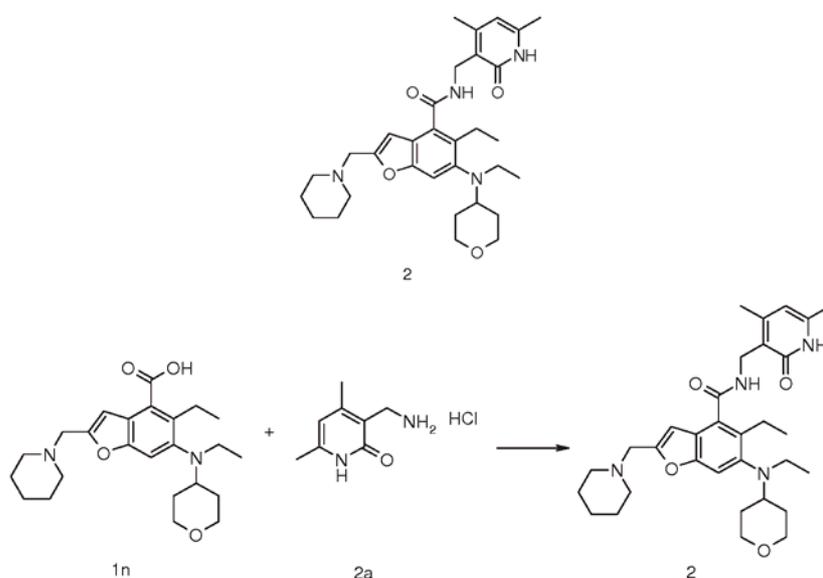
El producto en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico 1n (150 mg, 0,36 mmol) se disolvió en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (104 mg, 0,54 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (73 mg, 0,54 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (232 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona 1o (96 mg, 0,47 mmol, preparado por un método divulgado en la solicitud de patente "WO2014177982"). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida 1 (155 mg, rendimiento 76 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 565,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,53 (s a, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,56 (s a, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,03-3,08 (m, 2H), 2,93-2,98 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,42 (s a, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,64-1,67 (d a, 2H), 1,47-1,56 (m, 6H), 1,38 (s a, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 2

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida



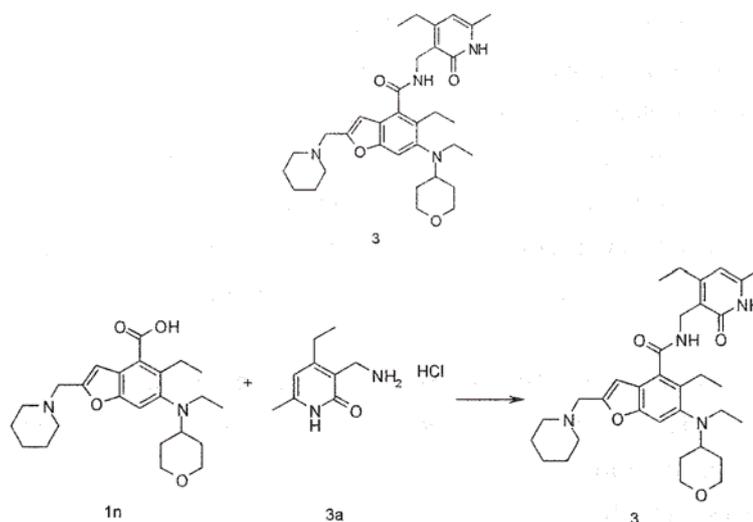
5 Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico 1n (1,0 g, 2,4 mmol) se disolvió en 30 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (696 mg, 3,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (490 mg, 3,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,56 g, 12,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona 2a (593 mg, 3,0 mmol, preparado por un método divulgado en la solicitud de patente "WO2014097041"). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida 2 (750 mg, rendimiento 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 EM m/z (IEN): 549,7 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,48 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,01-3,07 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,39 (s a, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,64-1,67 (d a, 2H), 1,47-1,55 (m, 6H), 1,36-1,37 (d a, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,82 (t, 3H).

20 Ejemplo 3

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida



25

Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico 1n (50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-

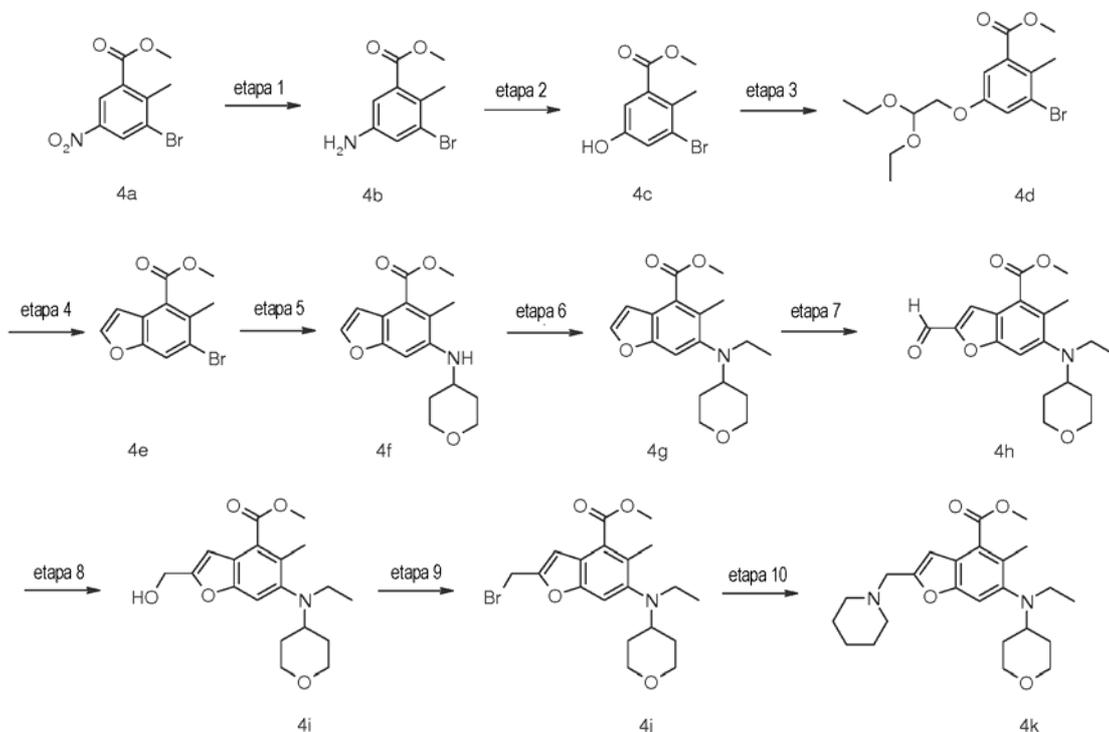
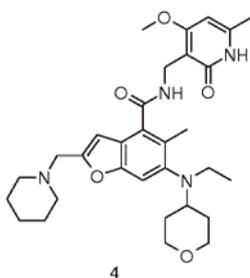
dimetilaminopropil)carbodiimida (35 mg, 0,18 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (78 mg, 0,60 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona 3a (36 mg, 0,18 mmol, preparado por un método divulgado en la solicitud de patente "WO2013173441"). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida 3 (58 mg, rendimiento 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

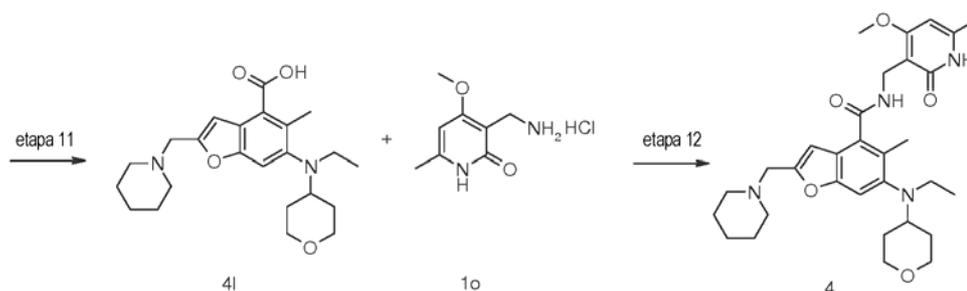
EM m/z (IEN): 563,7 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,81-3,83 (d a, 2H), 3,54 (s a, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,01-3,06 (m, 2H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,59 (c, 2H), 2,39 (s a, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,63-1,66 (d a, 2H), 1,48-1,50 (m, 6H), 1,36 (s a, 2H), 1,37 (t, 3H), 1,01 (t, 3H), 0,81 (t, 3H).

Ejemplo 4

6-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida





Etapa 1

5 5-Amino-3-bromo-2-metilbenzoato de metilo

Se añadió 3-bromo-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo 4a (13 g, 47,3 mmol, preparado por un método divulgado en la solicitud de patente "WO2012061602") a 200 ml de etanol y 50 ml de agua. La mezcla se calentó a 70 °C, entonces se añadió cloruro de amonio (20,6 g, 378 mmol), y se añadió polvo de hierro (13,3 g, 236 mmol) en lotes. El sistema de reacción se agitó durante 2 horas a 70 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite mientras seguía caliente. La torta de filtro se lavó con etanol caliente, entonces el filtrado se combinó y se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 5-amino-3-bromo-2-metilbenzoato de metilo 4b (11,0 g, rendimiento 95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2

20 3-Bromo-5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo

5-Amino-3-bromo-2-metilbenzoato de metilo 4b (3,0 g, 0,012 mmol) se suspendió en 20 ml de ácido sulfúrico al 10 %. La mezcla se enfrió a 0 °C, entonces se añadieron 5 ml de una solución previamente preparada de nitrito sódico (1,0 g, 14,7 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura anterior, la solución de reacción se vertió en 30 ml de ácido sulfúrico al 10 % preparado previamente a 80 °C, entonces se agitó durante 1 hora a 80 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 3-bromo-5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo 4c (1,1 g, rendimiento 32 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3

35 3-Bromo-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo

3-Bromo-5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo 4c (800 mg, 3,3 mmol) se disolvió en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 2-bromo-1,1-dietoxietano (965 mg, 4,9 mmol) y carbonato potásico (900 mg, 6,5 mmol). El sistema de reacción se agitó durante 12 horas a 120 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadió agua en exceso, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 3-bromo-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo 4d (820 mg, rendimiento 69 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

45 Etapa 4

6-Bromo-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo

3-Bromo-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo 4d (650 mg, 1,8 mmol) se disolvió en 10 ml de tolueno, entonces se añadieron 10 ml de una solución previamente preparada de ácido polifosfórico (10 g) en tolueno. La mezcla se agitó durante 5 horas a 100 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se decantó la fase orgánica superior. El residuo se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de carbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 6-bromo-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4e (220 mg, rendimiento 45 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 5

5-Metil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo

5
6-bromo-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4e (250 mg, 0,93 mmol), tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (141 mg, 1,4 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (85 mg, 0,09 mmol), (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (116 mg, 0,19 mmol) y carbonato de cesio (909 mg, 2,79 mmol) se disolvieron en 10 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite, y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 5-metil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 4f (250 mg, rendimiento 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15
Etapa 6

6-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo

20 5-Metil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 4f (250 mg, 0,87 mmol) se disolvió en 10 ml de 1,2-dicloroetano, entonces se añadieron acetaldehído (190 mg, 4,3 mmol) y ácido acético (260 mg, 4,3 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (545 mg, 2,6 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4g (180 mg, rendimiento 56 %) en forma de un aceite de color amarillo.

25
30 EM m/z (CL-EM): 318,2 [M+1]

Etapa 7

6-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-formil-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo

35 6-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4g (180 mg, 0,57 mmol) se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a -70 °C, se añadió diisopropilamida de litio 2,0 M (0,57 ml, 1,14 mmol) gota a gota en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se añadió 4-formilmorfolina (98 mg, 0,85 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se añadió solución de cloruro de amonio. La mezcla se agitó durante 20 minutos, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-formil-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4h (130 mg, rendimiento 66 %) en forma de un aceite de color amarillo.

40
45

Etapa 8

6-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(hidroximetil)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo

50 6-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-formil-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4h (130 mg, 0,38 mmol) se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de metanol, entonces se añadió borohidruro sódico (22 mg, 0,57 mmol) en lotes. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(hidroximetil)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4i (120 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z (CL-EM): 348,0 [M+1]

55
60

Etapa 9

2-(Bromometil)-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo

65 El producto en bruto 6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(hidroximetil)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4i (130 mg, 0,36 mmol) se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano, entonces se añadió tribromuro de fósforo (146 mg,

0,54 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto

5 2-(bromometil)-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4j (152 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 10

10 6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo

El producto en bruto 2-(bromometil)-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 4j (140 mg, 0,33 mmol) se disolvió en 5 ml de acetonitrilo, entonces se añadieron 5 ml de una solución previamente preparada de piperidina (56 mg, 0,66 mmol) en acetonitrilo gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, entonces se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto

15 del título 6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 4k (120 mg, rendimiento 86 %) en forma de un aceite incoloro.

20

Etapa 11

25 Ácido 6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico

6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 4k (120 mg, 0,29 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol, entonces se añadieron 3 ml de solución de hidróxido sódico 4 M. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH de la solución de reacción a 4. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1) y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1). El filtrado se combinó y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto ácido 6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico 4i (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la

30 siguiente etapa sin purificación adicional.

35 EM m/z (CL-EM): 399,0 [M+1]

Etapa 12

40 6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida

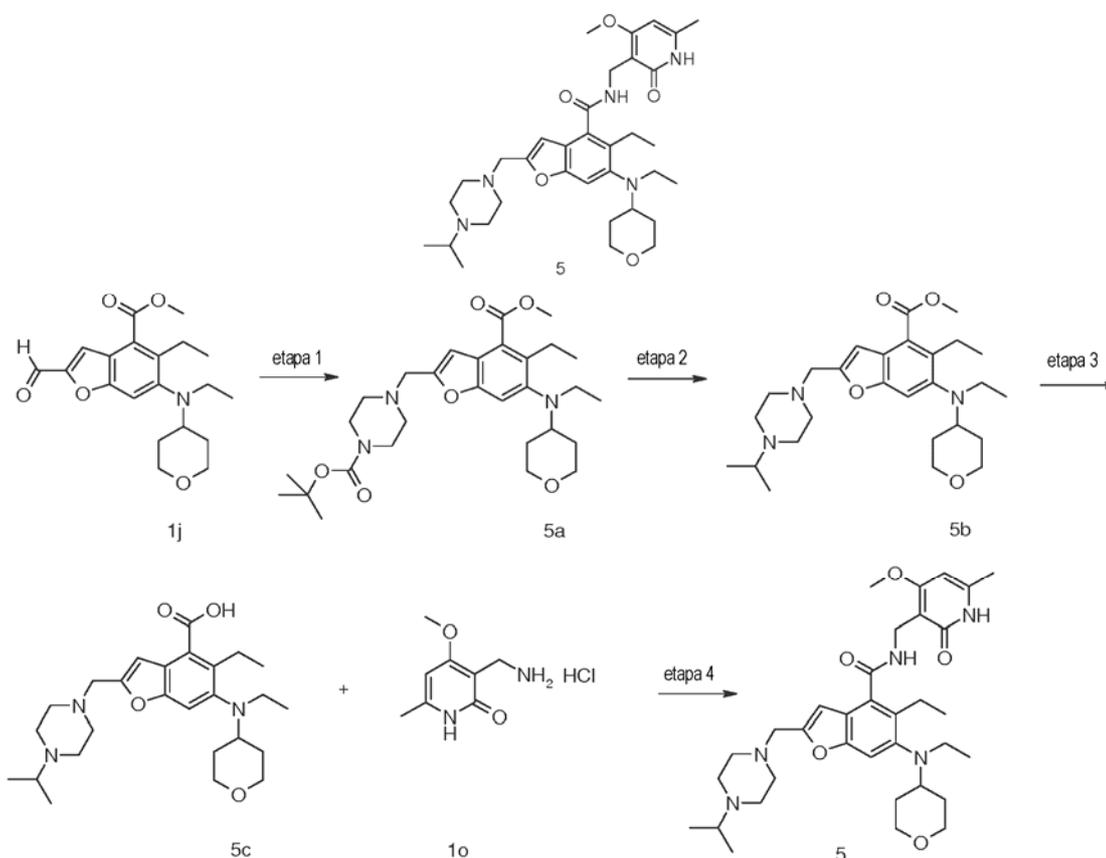
El producto en bruto ácido 6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico 4i (40 mg, 0,1 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (29 mg, 0,15 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (20 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (63 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona 1o (26 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida 4 (35 mg, rendimiento 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

45

50 EM m/z (IEN): 551,7 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,45 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,84 (s a, 5H), 3,23 (t, 2H), 3,04-3,09 (m, 2H), 2,95-3,01 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,64-1,81 (d a, 6H), 1,50-1,55 (m, 4H), 1,38 (s a, 2H), 0,81 (t, 3H).

60 Ejemplo 5

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida



Etapa 1

- 5 4-((5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)benzofuran-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadieron 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-formilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 1j (30 mg, 0,083 mmol), 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazina (24 mg, 0,13 mmol) y ácido acético (25 mg, 0,42 mmol) a 5 ml de metanol. La mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (53 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 4-((5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)benzofuran-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 5a (40 mg, rendimiento 90 %) en forma de un aceite de color amarillo.
EM m/z (CL-EM): 530,3 [M+1]

20 Etapa 2

- 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxilato de metilo

Se añadió 4-((5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)benzofuran-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 5a (40 mg, 0,075 mmol) a 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. Se añadieron 5 ml de *N,N*-dimetilformamida y carbonato potásico (21 mg, 0,15 mmol) al residuo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Entonces, se añadió 1-yodopropano (20 mg, 0,11 mmol), y el sistema de reacción se agitó durante 1 hora a 70 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se vertió en agua en exceso, y se extrajo tres veces con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 5b (25 mg, rendimiento 70 %) en forma de un aceite incoloro.
EM m/z (CL-EM): 472,3 [M+1]

Etapa 3

Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxílico

5 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 5b (10 mg, 0,021 mmol) se disolvió en 3 ml de metanol y 1 ml de tetrahydrofurano, entonces se añadieron 13 ml de solución de hidróxido sódico 2 *M*. El sistema de reacción se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se neutralizó con ácido sulfúrico concentrado, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1) y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1). El filtrado se combinó y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxílico 5c (9 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM m/z (CL-EM): 458,4 [M+1]

15 Etapa 4

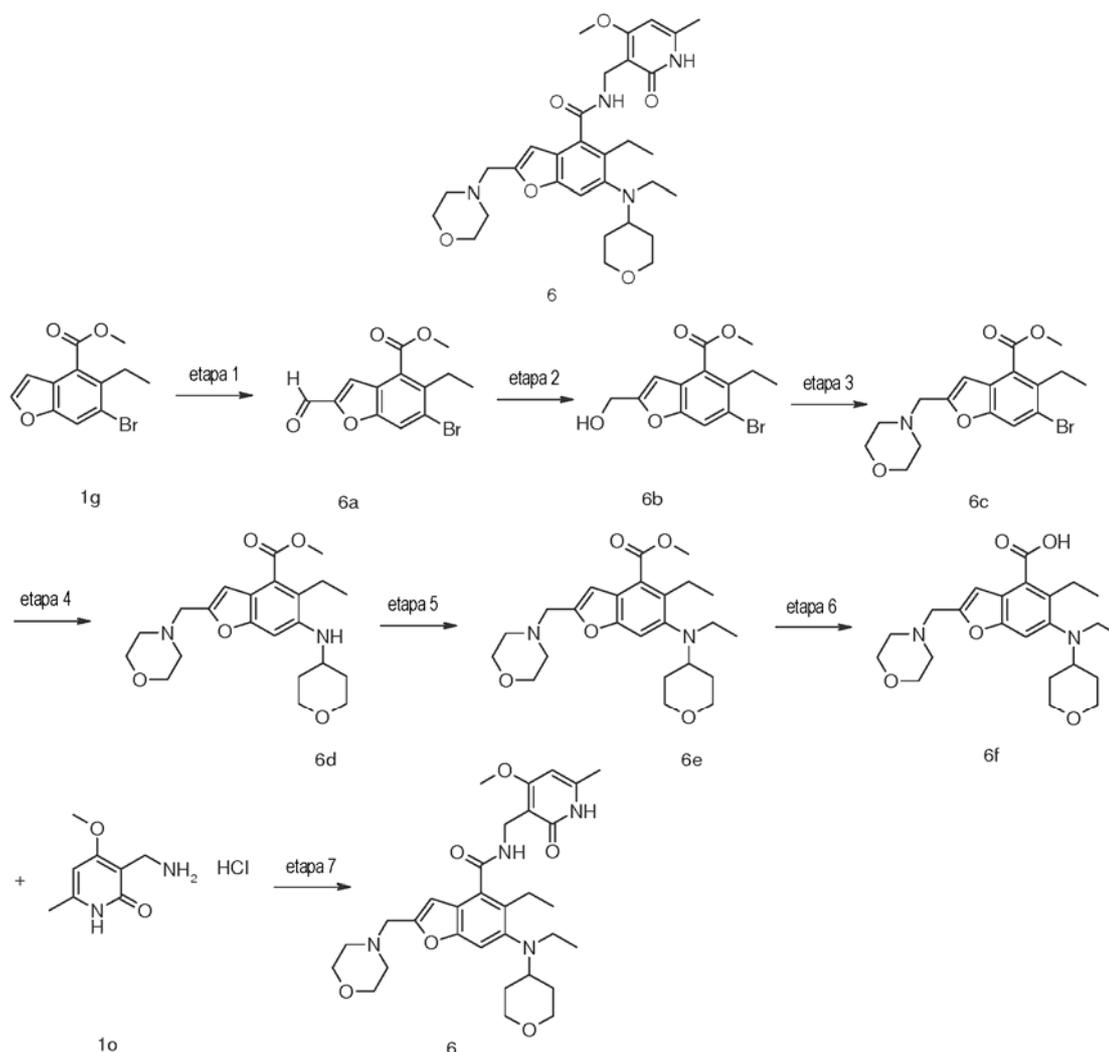
5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

20 El producto en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxílico 5c (10 mg, 0,022 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (7 mg, 0,033 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (5 mg, 0,033 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (6 mg, 0,044 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona 1o (5,8 mg, 0,028). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 5 (9 mg, rendimiento 69 %) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z (IEN): 608,6 [M+1]

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,45 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (s a, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,03-3,07 (m, 2H), 2,93-2,99 (m, 2H), 2,79-2,82 (m, 2H), 2,34-2,68 (s a, 8H), 2,19 (s, 3H), 1,64-1,67 (d a, 2H), 1,50-1,52 (m, 2H), 1,24-1,26 (d a, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,98 (s a, 6H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 6

40 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxamida



Etapa 1

5 6-Bromo-5-etil-2-formilbenzofuran-4-carboxilato de metilo

6-Bromo-5-etilbenzofuran-4-carboxilato de metilo **1g** (260 mg, 0,92 mmol) se disolvió en 8 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a -70 °C, entonces se añadió diisopropilamida de litio 2,0 M (0,92 ml, 1,84 mmol) gota a gota en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se añadió 4-formilmorfolina (158 mg, 1,38 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se añadió cloruro de amonio en exceso. La mezcla se agitó bien, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 6-bromo-5-etil-2-formilbenzofuran-4-carboxilato de metilo **6a** (80 mg, rendimiento 48 %) en forma de un sólido de color amarillo y blanco.

Etapa 2

6-Bromo-5-etil-2-(hidroximetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo

6-Bromo-5-etil-2-formilbenzofuran-4-carboxilato de metilo **6a** (80 mg, 0,26 mmol) se disolvió en 4 ml de metanol y 0,5 ml de tetrahidrofurano, entonces se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,51 mmol) en lotes a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 minutos. Una vez completada la reacción, se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Dos fases se separaron, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 6-bromo-5-etil-2-(hidroximetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo **6b** (80 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

6-Bromo-5-etil-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxilato de metilo

- 5 El producto en bruto 6-bromo-5-etil-2-(hidroximetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 6b (80 mg, 0,26 mmol) se disolvió en 5 ml de diclorometano, entonces se añadieron cloruro de metanosulfonilo (45 mg, 0,38 mmol) y ácido trifluoroacético (130 mg, 1,29 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, entonces se añadieron 5 ml de *N,N*-dimetilformamida, carbonato potásico (71 mg, 0,51 mmol) y morfolina (40 mg, 0,51 mmol). El sistema de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C. Después de que se hubiera completado la
- 10 reacción, se añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 6-bromo-5-etil-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 6c (65 mg, rendimiento 64 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 EM m/z (IEN): 382,0 [M+1]

Etapa 4

5-Etil-2-(morfolinometil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo

- 20 6-Bromo-5-etil-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 6c (90 mg, 0,24 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (36 mg, 0,35 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (22 mg, 0,02 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (30 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (230 mg, 0,71 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de
- 25 capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-2-(morfolinometil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 6d (85 mg, rendimiento 89 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 EM m/z (CL-EM): 401,2 [M+1]

Etapa 5

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxilato de metilo

- 35 5-Etil-2-(morfolinometil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 6d (85 mg, 0,21 mmol) se disolvió en 5 ml de 1,2-dicloroetano, entonces se añadieron acetaldehído (93 mg, 2,1 mmol) y ácido acético (63 mg, 1,06 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (133 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 6e (75 mg, rendimiento 82 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 40 EM m/z (CL-EM): 344,1 [M-86]
- 45

Etapa 6

Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxílico

- 50 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 6e (75 mg, 0,17 mmol) se disolvió en 1 ml de tetrahydrofurano y 3 ml de metanol, entonces se añadieron 3 ml de solución de hidróxido sódico 4 M. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH de la solución de reacción a 4. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con metanol y se filtró para retirar un sólido de color blanco. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxílico 6f (71 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 55

Etapa 7

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxamida

- 65 El producto en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxílico 6f (45 mg, 0,11 mmol) se disolvió en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-

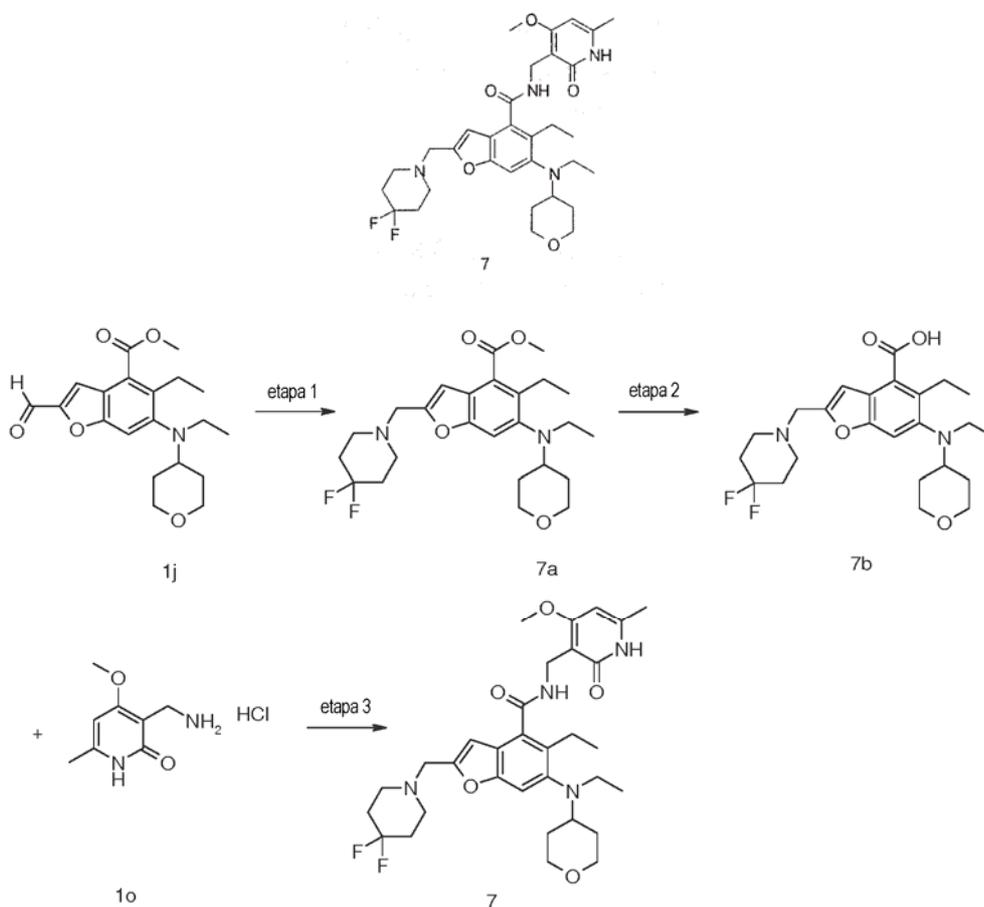
dimetilaminopropil)carbodiimida (31 mg, 0,16 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (22 mg, 0,16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (70 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona 1o (33 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(morfolinometil)benzofuran-4-carboxamida 6 (35 mg, rendimiento 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 567,4 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,55-3,57 (m, 4H), 3,21 (t, 2H), 3,02-3,07 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 2H), 2,43 (s a, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,64-1,67 (d a, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,82 (t, 3H).

Ejemplo 7

2-((4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida



25 Etapa 1

2-((4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo

Se añadieron 5-etil-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-formilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 1j (50 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (33 mg, 0,21 mmol) y ácido acético (42 mg, 0,49 mmol) a 5 ml de metanol. La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadieron tamices moleculares y triacetoxiborohidruro sódico (88 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 2-((4,4-

difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 7a (25 mg, rendimiento 45 %) en forma de un aceite incoloro.
EM m/z (IEN): 465,1 [M+1]

5 Etapa 2

Ácido 2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxílico

10 2-((4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 7a (20 mg, 0,043 mmol) se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de metanol, entonces se añadieron 3 ml de solución de hidróxido sódico 4 *M*. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1) y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1). El filtrado se combinó y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto ácido 2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxílico 7b (20 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 3

2-((4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

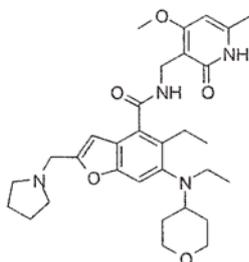
25 El producto en bruto ácido 2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxílico 7b (20 mg, 0,044 mmol) se disolvió en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (13 mg, 0,066), 1-hidroxibenzotriazol (9 mg, 0,066 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (29 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona 1o (12 mg, 0,058 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 7 (21 mg, rendimiento 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 EM m/z (IEN): 601,5 [M+1]

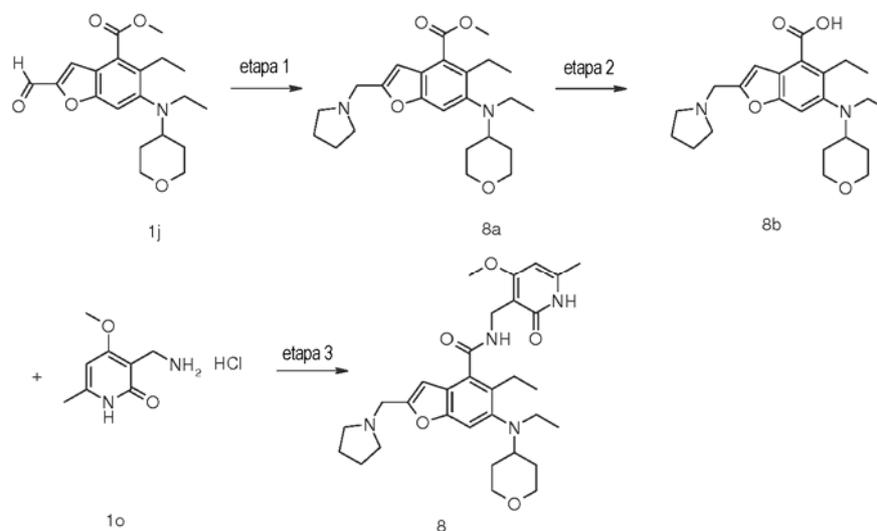
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,02-3,07 (m, 2H), 2,92-2,98 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 2H), 2,57 (s a, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,95-1,98 (m, 4H), 1,64-1,66 (d a, 2H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,82 (t, 3H).

40 Ejemplo 8

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida



45



Etapa 1

5 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-formilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 1j (40 mg, 0,11 mmol), pirrolidina (15 mg, 0,22 mmol) y ácido acético (30 mg, 0,55 mmol) se disolvieron en 5 ml de metanol. La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (70 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 8a (44 mg, rendimiento 95 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

Ácido de 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofurano -4-carboxílico

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 8a (56 mg, 0,13 mmol) se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de metanol, entonces se añadieron 2 ml de solución de hidróxido sódico 4 M. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 4, entonces la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1) y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1). El filtrado se combinó y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico 8b (50 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM m/z (IEN): 399,0 [M-1]

Etapa 3

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida

El producto en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxílico 8b (25 mg, 0,60 mmol) se disolvió en 3 ml de N,N-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (15 mg, 0,09 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (12 mg, 0,09 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (387 mg, 3,0 mmol). La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona 1o (16 mg, 0,078 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener

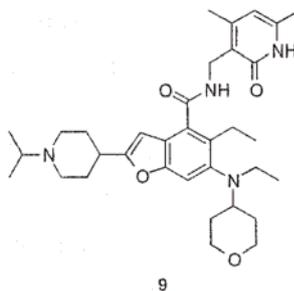
el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzofuran-4-carboxamida 8 (12 mg, rendimiento 36 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 551,6 [M+1]

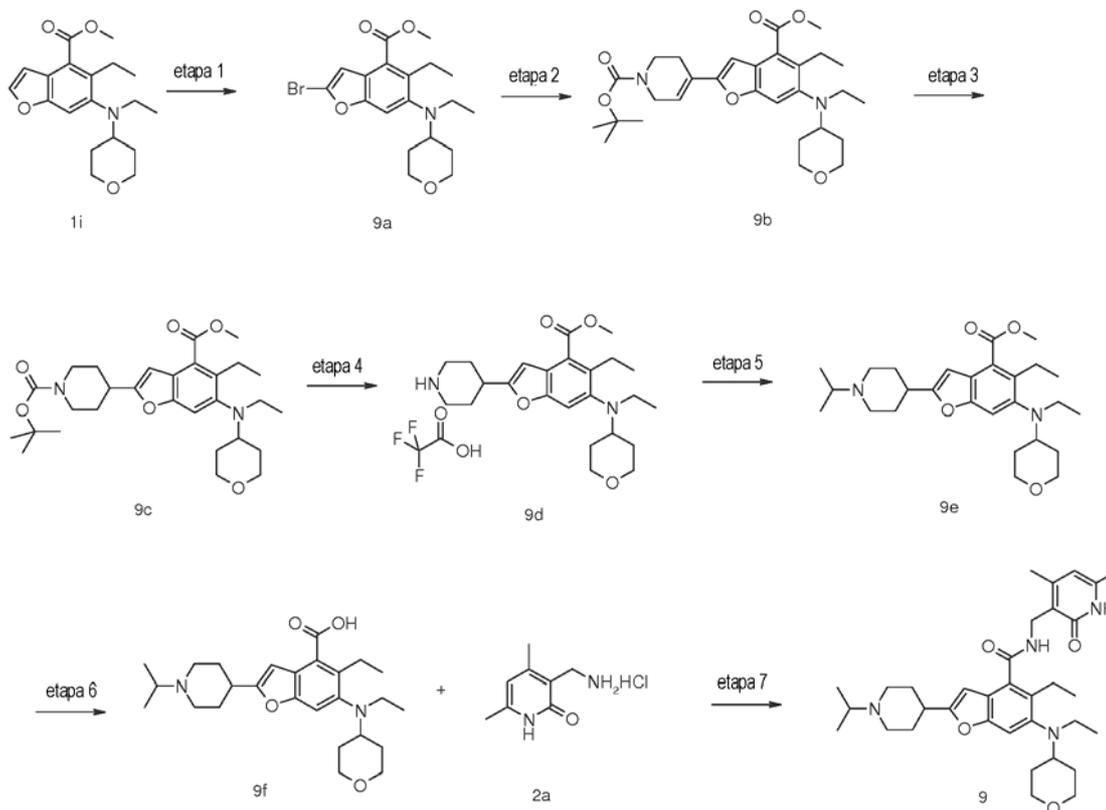
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s a, 2H), 3,18-3,26 (m, 4H), 3,03-3,07 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 1H), 2,78-2,81 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,70 (s a, 4H), 1,64 (s a, 2H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,23 (s a, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,82 (t, 3H).

Ejemplo 9

- 10 *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxamida



15



Etapa 1

- 20 2-Bromo-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 1i (1 g, 3,0 mmol) se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano, entonces se añadieron 1,8 ml de diisopropilamida de litio 2 M gota a gota a -70 °C. La mezcla se agitó 90 minutos, entonces se añadió 1,2-dibromotetracloroetano (978 mg, 3 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1 hora, y se calentó a temperatura ambiente. Se añadió solución de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 2-bromo-

25

5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 9a (320 mg, rendimiento 40 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2

5 4-(5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)benzofuran-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

10 2-Bromo-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 9a (1,4 g, 3,4 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 5,1 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (312 mg, 0,34 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (325 mg, 0,68 mmol) y carbonato de cesio (3,4 g, 10,2 mmol) se mezclaron en 50 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de una capa de celite, y se lavó con acetato de etilo. Se añadió agua al filtrado, dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 4-(5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)benzofuran-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo 9b (1,67 g, rendimiento 95 %) en forma de un aceite de color púrpura.

Etapa 3

4-(5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)benzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 4-(5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)benzofuran-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo 9b (1,7 g, 3,3 mmol) se disolvió en 23 ml de una mezcla de metanol y tetrahydrofurano (V:V = 20:3), entonces se añadió Pd/C (200 mg, 10 %). El sistema de reacción se purgó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 4-(5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)benzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo 9c (1,6 g, rendimiento 94 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.
EM m/z (IEN): 515,0 [M+1]

Etapa 4

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-4-il)benzofuran-4-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo

40 4-(5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)benzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo 9c (1,6 g, 3,3 mmol) se disolvió en 20 ml de diclorometano, entonces se añadieron 4 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 2 horas, entonces se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-4-il)benzofuran-4-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo 9d (1,3 g) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 EM m/z (IEN): 415,3 [M+1]

Etapa 5

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxilato de metilo

50 El producto en bruto 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(piperidin-4-il)benzofuran-4-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo 9d (1,3 g, 3,1 mmol) se disolvió en 30 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadió carbonato potásico (1,3 g, 8,4 mmol). La mezcla se agitó 10 minutos, entonces se añadieron 2-bromopropano (575 mg, 4,7 mmol) y yoduro potásico (261 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 70 °C, entonces se añadió agua, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxilato de metilo 9e (1,4 g, rendimiento 90 %) en forma de un aceite incoloro.
60 EM m/z (IEN): 457,0 [M+1]

Etapa 6

Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxílico

65 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxilato de metilo 9e (1,1 g,

2,4 mmol) se disolvió en 30 ml de metanol, entonces se añadieron 5 ml de solución de hidróxido sódico 4 M. La mezcla se agitó durante 16 horas a 60 °C, entonces se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH de la solución de reacción a 4. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1) y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 5:1). El filtrado se combinó y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxílico 9f (1,4 g) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
EM m/z (IEN): 443,3 [M+1]

10 Etapa 7

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxamida

15 El producto en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxílico 9f (1,1 g, 2,5 mmol) se disolvió en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (715 mg, 3,7 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (510 mg, 3,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,6 g, 12,5 mmol). La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona 2a (470 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. Una vez completada la
20 reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-
25 carboxamida 9 (850 mg, rendimiento 59 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM m/z (IEN): 577,7 [M+1]

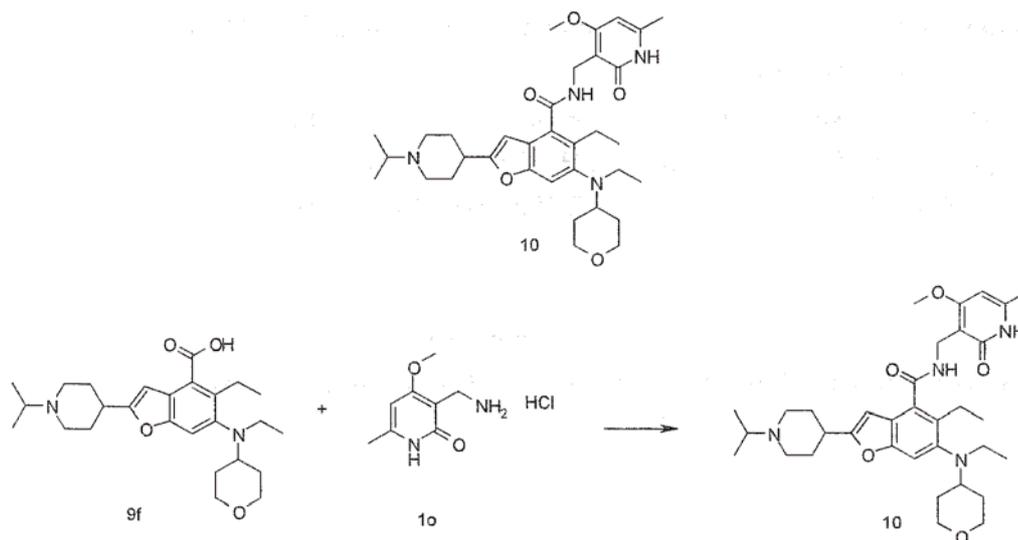
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,37 (s a, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,01-3,07 (m, 4H), 2,91-2,96 (m, 1H), 2,79-2,81 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s a, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s a, 2H), 1,63-1,66 (d a, 2H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,25 (s a, 6H), 1,01 (t, 3H), 0,81 (t, 3H).

30

Ejemplo 10

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

35



El producto en bruto ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxílico 9f (30 mg, 0,07 mmol) se disolvió en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (20 mg, 0,1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (45 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona 10 (21 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-
40
45

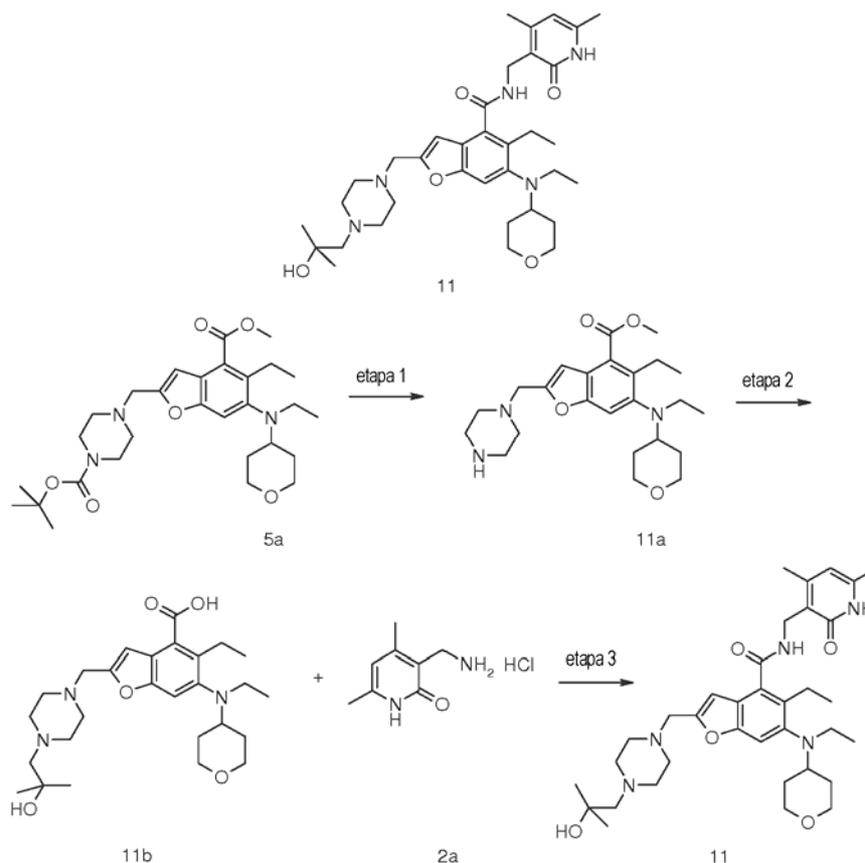
carboxamida 10 (31 mg, rendimiento 77 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 593,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,44 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,37 (s a, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,21 (t, 3H), 3,01-3,06 (m, 3H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s a, 4H), 1,63-1,67 (d a, 2H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,22 (s a, 6H), 1,04 (t, 3H), 0,81 (t, 3H).

Ejemplo 11

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-((4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 11



Etapa 1

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-((piperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 11a

5a (60 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 5 ml de diclorometano, entonces se añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró a presión reducida, se neutralizó con solución saturada de carbonato sódico, y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 11a (45 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-((4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxílico 11b

El producto en bruto 11a (25 mg, 0,06 mmol) se disolvió en 5 ml de etanol, entonces se añadieron 2,2-dimetiloxirano (6,5 mg, 0,09 mmol) y carbonato potásico (17 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró, y se añadió ácido clorhídrico 12 M para ajustar el pH a 4. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el compuesto del título 11b (15 mg, rendimiento 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

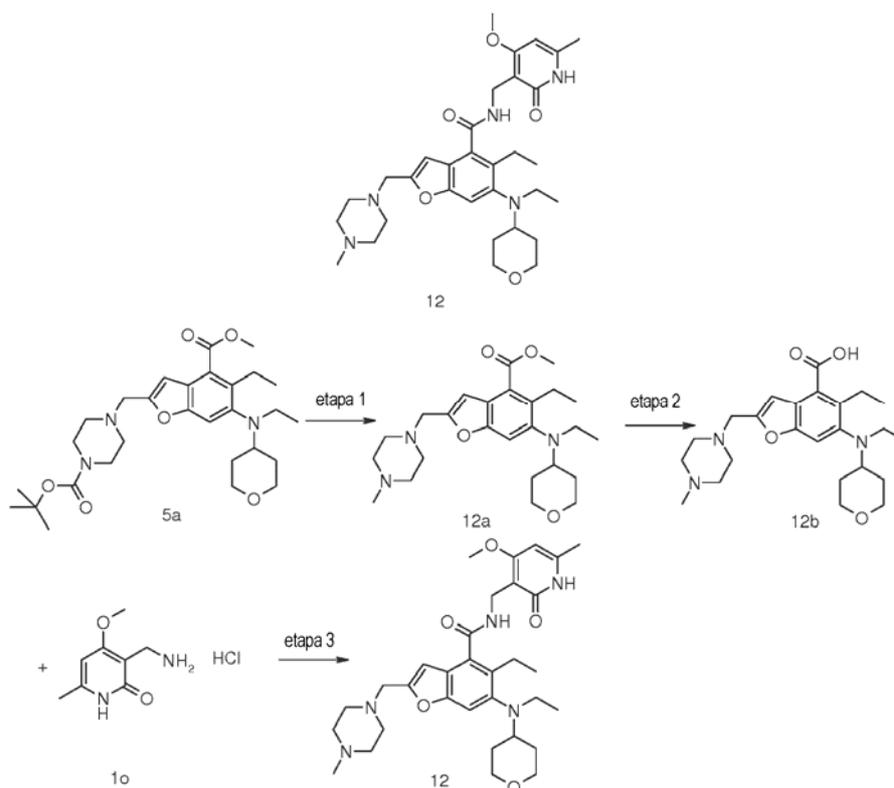
Etapa 3

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 11

- 5 11b (15 mg, 0,031 mmol) se disolvió en 4 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (9 mg, 0,046 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,046 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (20 mg, 0,155 mmol) a la solución de reacción anterior. La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadió 2a (9 mg, 0,046 mmol) a la solución de reacción anterior. La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 10:1) (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 ml) y solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 11 (13 mg, rendimiento 70 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 EM m/z (IEN): 622,7 [M+1]
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s a, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 4,04 (s a, 1H), 3,83 (d a, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,04 (c, 2H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,79 (c, 2H), 2,56 (s a, 4H), 2,45 (s a, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s a, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 9H), 0,82 (t, 3H).

Ejemplo 12

- 20 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 12



25

Etapa 1

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 12a

- 30 5a (74 mg, 0,14 mmol) se disolvió en 10 ml de 1,2-dicloroetano, entonces se añadieron 1,0 ml de ácido trifluoroacético. Tras agitar durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. Entonces, se añadieron 5 ml de metanol, formaldehído (61 mg, 1,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (88 mg, 0,42 mmol) al residuo sucesivamente. La mezcla se agitó durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, se neutralizó con 20 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1) (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 12a (60 mg, rendimiento 97 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 35

Etapa 2

Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxílico 12b

5 12a (60 mg, 0,13 mmol) se disolvió en 4 ml de metanol, entonces se añadieron 4 ml de solución de hidróxido sódico al 20 %. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadió ácido clorhídrico 12 M para ajustar el pH a 4. La mezcla se concentró a presión reducida, entonces el residuo se disolvió en 10 ml de metanol y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título

10 en bruto 12b (55 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

15 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 12

El producto en bruto 12b (25 mg, 0,058 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (17 mg, 0,087 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (12 mg, 0,087 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (38 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó 2 horas, entonces se añadió 1o (18 mg, 0,087 mmol) a la solución de reacción. La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de agua, la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 ml) y solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 12 (22 mg, rendimiento

20 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

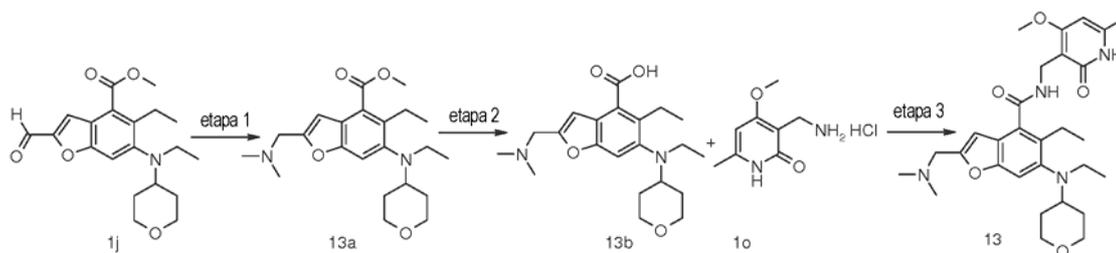
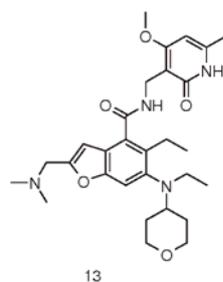
EM m/z (IEN): 580,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,02-3,07 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 1H), 2,79-2,81 (m, 2H), 2,58 (s a, 4H), 2,40 (s a, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,64-1,66 (m, 2H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,82 (t, 3H).

30

Ejemplo 13

35 2-((Dimetilamino)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 13



40 Etapa 1

2-((Dimetilamino)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 13a

45 1j (30 mg, 0,084 mmol) se disolvió en 5 ml de metanol, entonces se añadió clorhidrato de dimetilamina (14 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (53 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre

sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 13a (30 mg, rendimiento 90 %) en forma de un aceite de color amarillo.

5 Etapa 2

Ácido 2-((dimetilamino)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxílico 13b

10 13a (30 mg, 0,077 mmol) se disolvió en 3 ml de etanol y 1 ml de tetrahydrofurano, entonces se añadieron 5 ml de solución de hidróxido sódico 2 N. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se ajustó a acidez débil con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 1:1) y se filtró para retirar las sales inorgánicas. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 13b (25 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 3

20 2-((Dimetilamino)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 13

25 El producto en bruto 13b (15 mg, 0,040 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (7,7 mg, 0,04 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (8 mg, 0,060 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó 0,5 horas, entonces se añadió 1o (11 mg, 0,052 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua en exceso, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1) (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 ml) y solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 13 (7 mg, rendimiento 30 %) en forma de un sólido de color blanco.

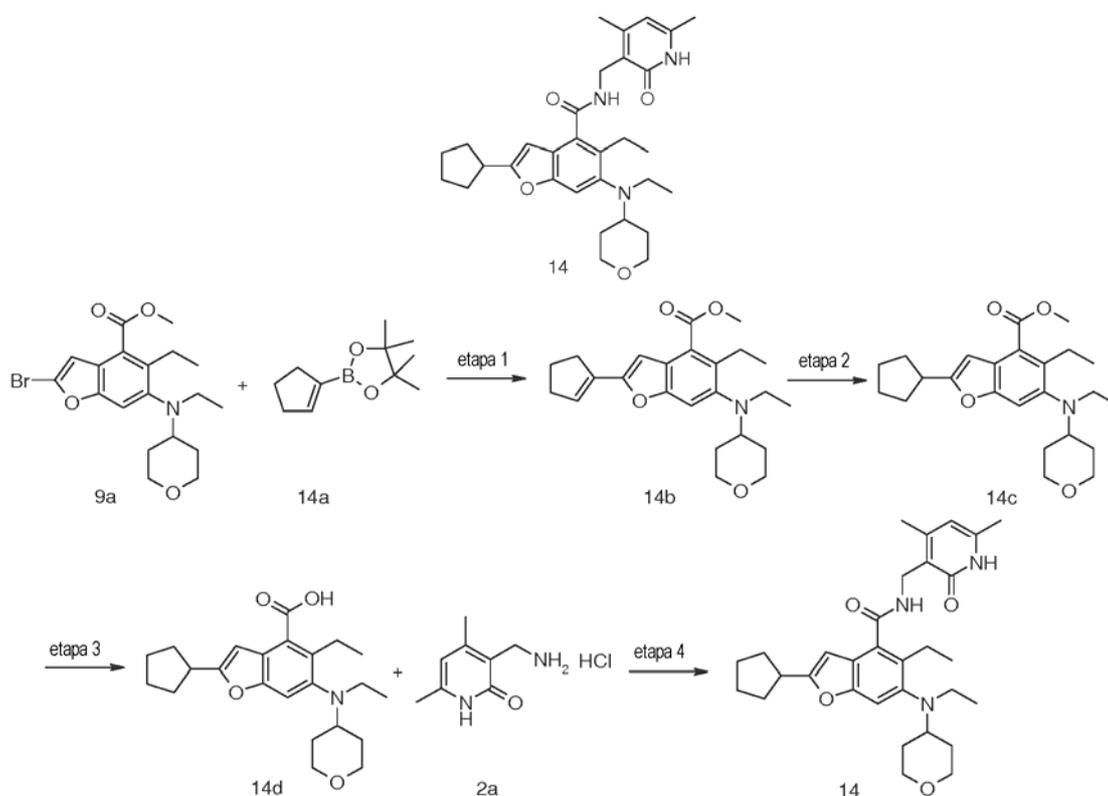
30 EM m/z (IEN): 525,5 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,44 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,02-3,06 (m, 2H), 2,92-2,96 (m, 1H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,63-1,67 (m, 2H), 1,46-1,53 (m, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,82 (t, 3H).

35

Ejemplo 14

40 2-Ciclopentil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxamida 14



Etapa 1

5 2-(Ciclopent-1-en-1-il)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 14b

9a (70 mg, 0,17 mmol), 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 14a (40 mg, 0,20 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (16 mg, 0,017 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (16 mg, 0,034 mmol) y carbonato sódico (52 mg, 0,51 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100 °C en una atmósfera de argón. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 14b (50 mg, rendimiento 75 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15 Etapa 2

2-Ciclopentil-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 14c

14b (75 mg, 0,19 mmol) se disolvió en 5 ml de metanol, se añadieron los 20 mg de Pd al 10 %/C. El sistema de reacción se purgó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 1 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 14c (55 mg, rendimiento 73 %) en forma de un aceite incoloro.

25 Etapa 3

Ácido 2-ciclopentil-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxílico 14d

14c (55 mg, 0,14 mmol) se disolvió en 5 ml de una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (V:V = 3:2), entonces se añadieron 2 ml de solución de hidróxido sódico 2 N. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar los disolventes orgánicos, se neutralizó con ácido clorhídrico 12 M para ajustar el pH a 3, y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 14d (45 mg, rendimiento 85 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4

2-Ciclopentil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxamida 14

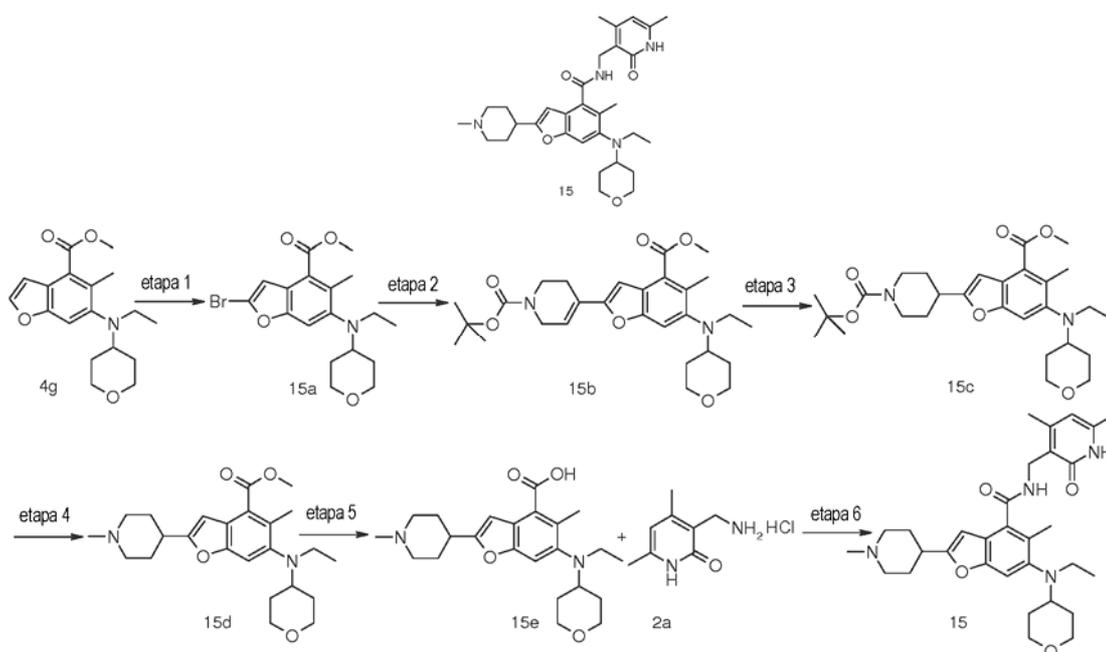
14d (15 mg, 0,065 mmol) se disolvió en 4 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (20 mg, 0,097 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,097 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (50 mg, 0,33 mmol) a la solución de reacción. La mezcla se agitó 1 horas, entonces se añadió 2a (18 mg, 0,097 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de agua, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 14 (18 mg, rendimiento 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 520,5 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,16-3,23 (m, 3H), 3,03 (c, 2H), 2,90-2,96 (m, 1H), 2,79 (c, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (d, 2H), 1,67 (s, 8H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,01 (t, 3H), 0,81 (t, 3H).

Ejemplo 15

20 *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(etil(tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)amino)-5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxamida



25 Etapa 1

2-Bromo-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 15a

4g (330 mg, 1,04 mmol) se disolvió en 6 ml de tetrahidrofurano, entonces se añadieron 0,63 ml de diisopropilamida de litio 2 M gota a gota a -70 °C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó 1 horas, entonces se añadieron 20 ml de una solución previamente preparada de 1,2-dibromotetracloroetano (170 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla se calentó lentamente y se agitó durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadieron 5 ml de solución saturada de cloruro de amonio para inactivar la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 15a (145 mg, rendimiento 35 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2

40

4-(6-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)-5-metilbenzofuran-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo 15b

15a (90 mg, 0,23 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,34 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (21 mg, 0,023 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (22 mg, 0,045 mmol) y carbonato sódico (72 mg, 0,68 mmol) se disolvieron en 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1). La mezcla se agitó durante 12 horas a 90 °C en una atmósfera de argón. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite, y dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 15b (100 mg, rendimiento 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3

4-(6-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-(metoxicarbonil)-5-metilbenzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 15c

15b (100 mg, 0,2 mmol) se disolvió en 6 ml de etanol, se añadieron 30 mg de Pd al 10 %/C. El sistema de reacción se purgó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 0,5 horas. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 15c (80 mg, rendimiento 80 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4

6-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxilato de metilo 15d

15c (80 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 10 ml de diclorometano, entonces se añadieron 1 ml de ácido trifluoroacético. Tras agitar durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron 5 ml de metanol y 5 ml de formaldehído, y la mezcla se agitó durante 1 hora, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (100 mg, 0,48 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 15d (60 mg, rendimiento 90 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 5

Ácido 6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxílico

15d (30 mg, 0,072 mmol) se disolvió en 5 ml de metanol y 2 ml de tetrahidrofurano, entonces se añadieron 2 ml de solución de hidróxido sódico 4 M. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Se añadió ácido clorhídrico 12 M para ajustar el pH de la solución de reacción a 4, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de metanol, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 15e (30 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(etil(tetrahidro-2H-pirano-4-il)amino)-5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxamida 15

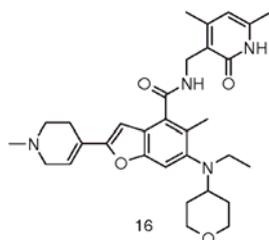
El producto en bruto 15e (25 mg, 0,06 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (18 mg, 0,094 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,094 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (40 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadió 2a (18 mg, 0,094 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de agua, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 15 (24 mg, rendimiento 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 535,5 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,81 (d a, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,03 (c, 2H), 2,91-2,94 (m, 1H), 2,80 (d a, 2H), 2,67 (s a, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,92-2,02 (m, 4H), 1,61-1,64 (m, 4H), 1,45-1,48 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

Ejemplo 16

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzofuran-4-carboxamida 16



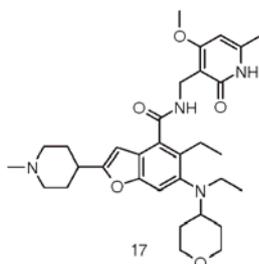
De acuerdo con la ruta sintética del Ejemplo 12, el material de partida 5a se sustituyó por 15b, y 10 se sustituyó por 2a, por consiguiente, se preparó el compuesto del título 16 (18 mg, rendimiento 62 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 533,5 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,51 (s a, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,81 (d a, 2H), 3,19-3,25 (m, 3H), 3,02-3,07 (m, 3H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,43 (s a, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,62-1,64 (m, 2H), 1,44-1,51 (m, 2H), 1,17 (t, 2H), 0,79 (t, 3H).

Ejemplo 17

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)benzofuran-4-carboxamida 17



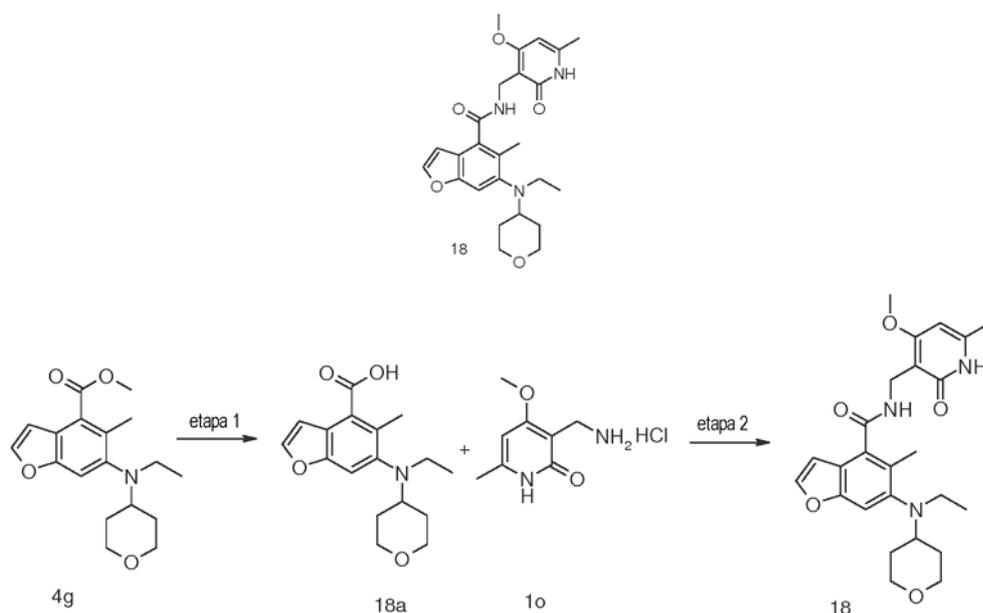
De acuerdo con la ruta sintética del Ejemplo 12, el material de partida 5a se sustituyó por 9c, por consiguiente, se preparó el compuesto del título 17 (17 mg, rendimiento 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 565,2 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,39 (s a, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,83 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,02 (c, 2H), 2,90-2,95 (m, 2H), 2,79 (c, 2H), 2,44 (s a, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s a, 2H), 1,81 (s a, 2H), 1,62-1,64 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,80 (t, 3H).

Ejemplo 18

6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida 18



Etapa 1

5 Ácido 6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxílico 18a

4g (45 mg, 0,142 mmol) se disolvió en 4 ml de una mezcla de metanol y agua (V:V = 1:1), entonces se añadió hidróxido sódico (60 mg, 1,58 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a 70 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida para retirar el metanol. Se añadió ácido clorhídrico al 10 % para ajustar el pH a 3, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml x 1) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 18a (40 mg, rendimiento 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2

20 6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida 18

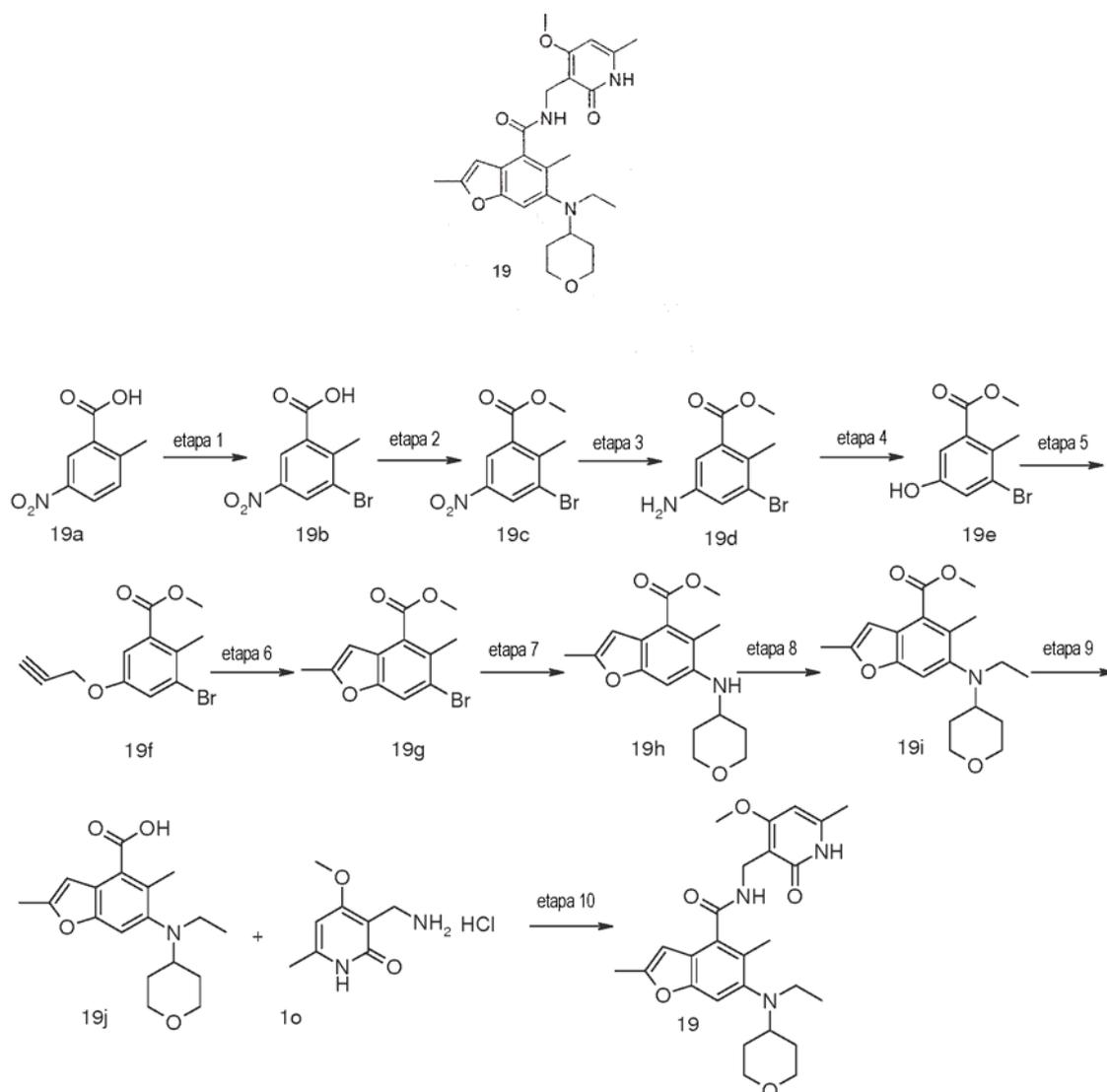
18a (15 mg, 0,049 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (18,9 mg, 0,147 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (27,9 mg, 0,0735 mmol). El sistema de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió 1o (12 mg, 0,0558 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadieron 30 ml de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 18 (4,4 mg, rendimiento 20 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 454,2 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,52 (s a, 2H), 3,90-3,93 (d a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,02-3,07 (m, 2H), 2,91-2,95 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,56-1,68 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

35 Ejemplo 19

6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2,5-dimetilbenzofuran-4-carboxamida 19



5 Etapa 1

Ácido 3-bromo-2-metil-5-nitrobenzoico 19b

10 Ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (30 g, 0,166 mol, Bide) se disolvió en 70 ml de ácido sulfúrico concentrado, entonces se añadió *N*-bromosuccinimida (35,4 g, 0,199 mol) en lotes. El sistema de reacción se agitó durante 3 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se obtuvo la solución de reacción del compuesto del título 19b, que se usó directamente en la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

15 Etapa 2

3-Bromo-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo 19c

20 La solución de reacción anterior de 19b se añadió con 100 ml de metanol y se agitó continuamente durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se vertió en 1 l de agua, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua (100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 19c (53 g) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Etapa 3

5-Amino-3-bromo-2-metilbenzoato de metilo 19d

El producto en bruto 19c (52 g, 0,189 mol) se disolvió en 200 ml de etanol, entonces se añadió polvo de hierro (31,7 g,

0,569 mol), y se añadieron 16 ml de ácido clorhídrico 4 N lentamente gota a gota. La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 200 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 19d (27 g, rendimiento 59 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4

10 3-Bromo-5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo 19e

19d (5 g, 0,02 mol) se disolvió en 50 ml de ácido sulfúrico al 10 %, entonces se añadieron 10 ml de una solución previamente preparada de nitrito sódico (1,55 g, 0,023 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadieron 50 ml de ácido sulfúrico al 50 %. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 19e (1,4 g, rendimiento 29 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15

20

Etapa 5

3-Bromo-2-metil-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo 19f

19e (0,5 g, 2,04 mmol) se disolvió en 20 ml de acetona, entonces se añadieron 3-bromopropina (0,73 g, 6,12 mmol) y carbonato potásico (0,85 g, 6,12 mmol). El sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, entonces se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 19f (0,5 g, rendimiento 86,7 %) en forma de un líquido amarillo.

25

30

Etapa 6

35 6-Bromo-2,5-dimetilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 19 g

Se añadieron 19f (0,5 g, 1,76 mmol) y fluoruro de cesio (0,79 g, 5,28 mmol) a 5 ml de *N,N*-dietilnilina. La mezcla se agitó durante 2 horas a 200 °C en un microondas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 19g (0,2 g, rendimiento 40 %) en forma de un líquido amarillo.

40

Etapa 7

45

2,5-Dimetil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 19h

19h (0,2 g, 0,70 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (14 mg, 0,14 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (64 mg, 0,07 mmol), (±)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (87,15 mg, 0,14 mmol) y carbonato de cesio (455 mg, 1,4 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 12 horas a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, se añadieron 10 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 19h (140 g, rendimiento 67 %) en forma de un sólido de color amarillo.

50

55

Etapa 8

6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2,5-dimetilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 19i

19h (90,0 g, 0,297 mmol), acetaldehído (39,2 mg, 0,89 mmol) y ácido acético (89,1 mg, 1,48 mmol) se disolvieron en 8 ml de metanol. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y otras 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió cianoborohidruro sódico (55,9 mg, 0,891 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de

60

65

elución B para obtener el compuesto del título 19i (60 mg, rendimiento 61 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 9

5 Ácido 6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2,5-dimetilbenzofuran-4-carboxílico 19j

19i (60 mg, 0,18 mmol) e hidróxido potásico (50,6 mg, 0,90 mmol) se añadieron a 4 ml de una mezcla de metanol y agua (V:V = 1:1). La mezcla se agitó durante 16 horas a 75 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se enfrió, y se añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH de la solución de reacción a 3-4. La mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 10:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 19j (30 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 10

6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2,5-dimetilbenzofuran-4-carboxamida 19

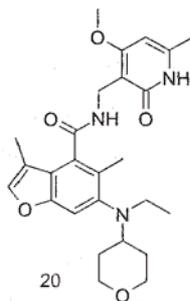
20 El producto en bruto 19j (15 mg, 0,047 mmol) se disolvió en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (18,3 mg, 0,14 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (47,7 mg, 0,125 mmol). La mezcla se agitó 1 hora a 0 °C, entonces se añadió 1o (11,58 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadieron 50 ml de agua, entonces la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 10:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 19 (20 mg, rendimiento 91 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (IEN): 468,2 [M+1]

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,57 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,95 (s a, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,03-3,05 (m, 2H), 2,92-2,96 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,69 (s a, 2H), 1,25 (s a, 2H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 20

35 6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,5-dimetilbenzofuran-4-carboxamida 20

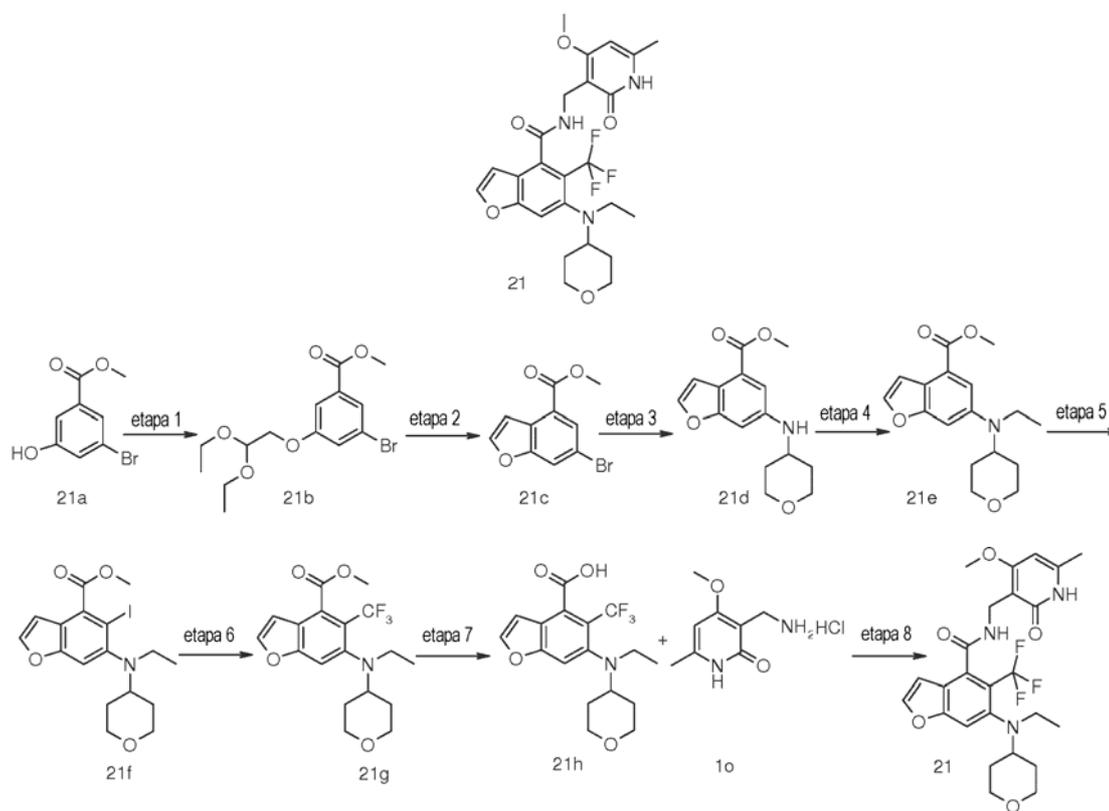


40 De acuerdo con la ruta sintética del Ejemplo 19, el material de partida 3-bromopropina usado en la etapa 5 se sustituyó por 1-bromopropan-2-ona, por consiguiente, se preparó el compuesto del título 20 (17 mg, rendimiento 11 %) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z (IEN): 468,3 [M+1]

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,22 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,61-4,62 (d a, 2H), 3,92-3,95 (d a, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,29 (dt, 2H), 3,16-3,20 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,65 (s a, 2H), 1,31 (s a, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 21

50 6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxamida



Etapa 1

5 3-Bromo-5-(2,2-dietoxietoxi)benzoato de metilo 21b

3-Bromo-5-hidroxibenzoato de metilo 21a (1,9 g, 8,23 mmol, preparado por un método divulgado en "Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56(8), 3217-3227") se disolvió en 60 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 2-bromo-1,1-dietoxietano (3,23 g, 16,4 mmol) y carbonato de cesio (5,35 g, 16,4 mmol). El sistema de reacción se agitó durante 4 horas a 95 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 21b (3,5 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 2

6-Bromobenzofuran-4-carboxilato de metilo 21c

Se añadió ácido polifosfórico (5,46 g, 16,4 mmol) a 20 ml de tolueno. La mezcla se calentó a 115 °C, entonces se añadieron 40 ml de una solución previamente preparada de 21b (3,5 g, 10 mmol) en tolueno con agitación. La mezcla se agitó durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 21c (1,08 g, rendimiento 52 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3

6-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 21d

21c (1,08 g, 4,25 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,644 g, 6,38 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (393 mg, 0,43 mmol), (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (267 mg, 0,43 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 8,5 mmol) se disolvieron en 60 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 36 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 21d (200 mg, rendimiento 17 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4

6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 21e

- 5 21d (200 mg, 0,727 mmol), acetaldehído (160 mg, 3,64 mmol) y 0,2 ml de ácido acético se disolvieron en 4 ml de metanol. Después de agitar durante 24 horas, la mezcla se enfrió por debajo de 0 °C. Se añadió cianoborohidruro sódico (227 mg, 3,6 mmol), y la mezcla se calentó naturalmente a temperatura ambiente. La reacción se controló por CCF hasta que hubo desaparecido la mayoría de los materiales de partida. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadieron 20 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico para inactivar la
- 10 reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 21e (140 mg, rendimiento 64 %) en forma de un sólido de color amarillo-verde.

15 Etapa 5

6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-yodobenzofuran-4-carboxilato de metilo 21f

- 20 21e (13 mg, 0,043 mmol) se disolvió en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 5 gotas de ácido trifluoroacético, y se añadió *N*-yodosuccinimida (12 mg, 0,052 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó naturalmente a temperatura ambiente. La reacción se controló por CCF hasta que hubo desaparecido la mayoría de los materiales de partida. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó mediante solución saturada de carbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por
- 25 cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 21f (16 mg, rendimiento 86 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 6

- 30 6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 21g

- 21g (16 mg, 0,0373 mmol), yoduro cuproso (36 mg, 0,187 mmol) y fluorosulfonil difluoroacetato de metilo (140 mg, 0,75 mmol) se disolvieron en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 12 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título
- 35 21g (10 mg, rendimiento 72 %) en forma de un sólido de color amarillo-verde.

Etapa 7

- 40 Ácido 6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxílico 21h

- 21g (10 mg, 0,027 mmol) se disolvió en 4 ml de una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (V:V = 1:1), entonces se añadieron 0,27 ml de solución de hidróxido sódico 2 N. La mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar la mayoría del disolvente.
- 45 Se añadieron 2 ml de tetrahidrofurano al residuo a 0 °C, y se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a 3-4. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 21h (9 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8

- 50 6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxamida 21

- El producto en bruto 21h (9 mg, 0,025 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (14 mg, 0,041 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (17 mg, 0,135 mmol). La mezcla se agitó 20 minutos, entonces se añadió 1o (8,3 mg, 0,041 mmol) a la solución de reacción. La mezcla se agitó durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de solución saturada de cloruro sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 21 (10 mg, rendimiento 78 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 60

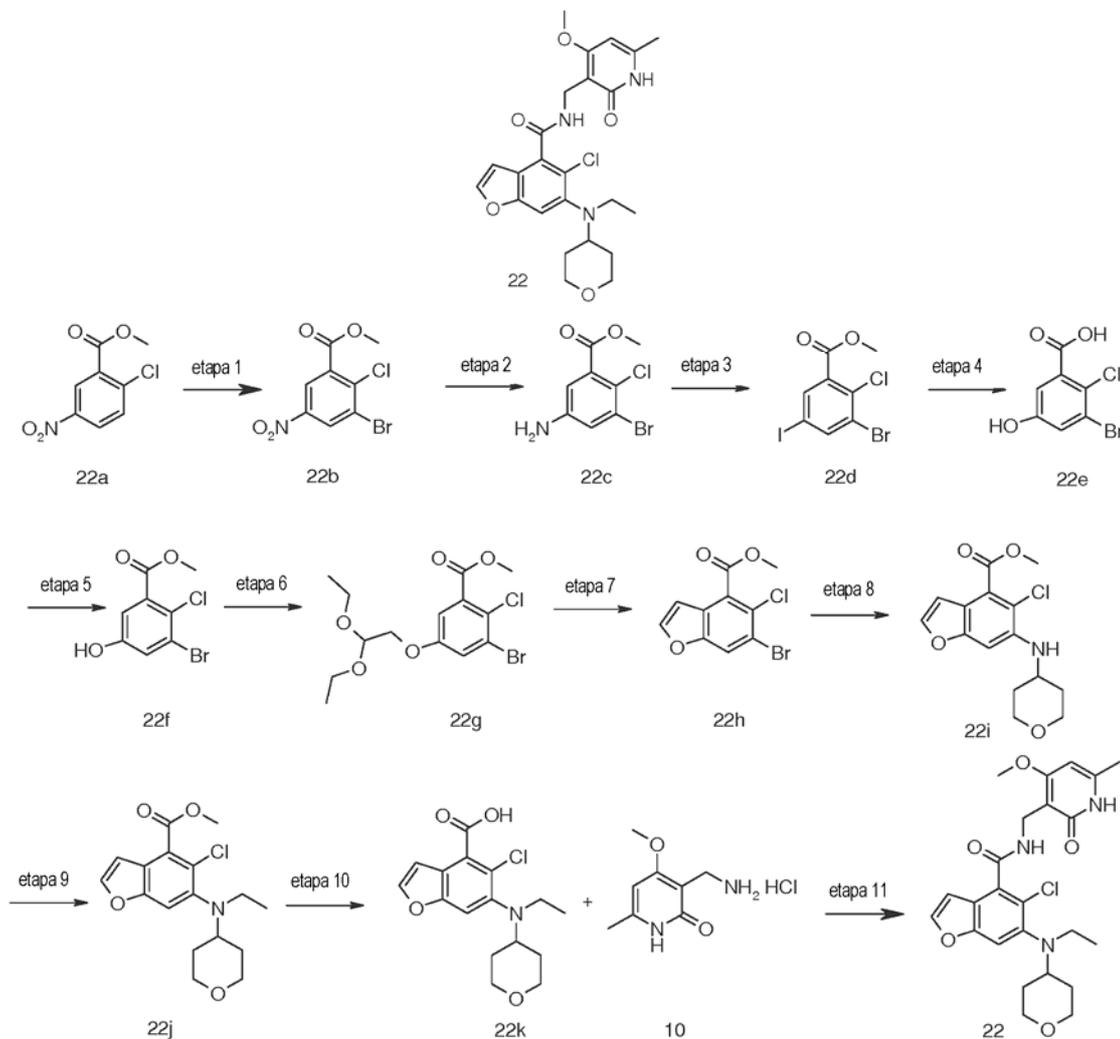
EM (IEN) m/z: 508,3 [M+1]

- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,37 (c, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,85-1,79 (m, 4H), 1,20 (t, 3H).
- 65

Ejemplo 22

5-Cloro-6-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

5



Etapa 1

10 3-Bromo-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo 22b

2-Cloro-5-nitrobenzoato de metilo (6,0 g, 27,8 mmol) se disolvió en 30 ml de ácido sulfúrico concentrado, entonces se añadió *N*-bromosuccinimida (5,2 g, 29,2 mmol) a la solución de reacción anterior. El sistema de reacción se agitó durante 1 hora a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, el sistema de reacción se vertió en 300 ml de agua helada y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 22b (7,58 g) en forma de un sólido de color verde claro, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

15

20

Etapa 2

5-Amino-3-bromo-2-clorobenzoato de metilo 22c

25

El producto en bruto 22b (7,5 g, 25 mmol) se disolvió en 55 ml de una mezcla de etanol y agua (V:V = 8:3), y se añadió cloruro de amonio (11,2 g, 203 mmol). El sistema de reacción se calentó a 70 °C, se añadió con polvo de hierro (7,1 g, 127 mmol), y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, se neutralizó con bicarbonato sódico saturado, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico

(100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 22c (5,0 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa 3

3-Bromo-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo 22d

10 El producto en bruto 22c (7,0 g, 26,5 mmol) se disolvió en 50 ml de ácido sulfúrico al 40 % y 10 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadieron 5 ml de una solución previamente preparada de nitrito sódico (2,0 g, 29,1 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó 1 hora, entonces se añadieron 50 ml de una solución previamente preparada de yoduro potásico (22 g, 132 mmol) a la solución de reacción anterior. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml) y solución saturada de cloruro sódico
15 (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyente B para obtener el compuesto del título 22d (8,0 g, rendimiento 80 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 Etapa 4

Ácido 3-bromo-2-cloro-5-hidroxibenzoico 22e

25 22d (7,0 g, 18,7 mmol) se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano, entonces se añadieron 70 ml de solución de hidróxido sódico 4N. La mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C, entonces se concentró a presión reducida para retirar los disolventes orgánicos, y se añadió óxido cuproso (7,7 g, 53,5 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 120 °C en un microondas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se neutralizó con ácido clorhídrico 12 M, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión
30 reducida para obtener el compuesto del título en bruto 22e (6,0 g) en forma de un aceite de color pardo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5

35 3-Bromo-2-cloro-5-hidroxibenzoato de metilo 22f

El producto en bruto 22e (6,0 g, 24 mmol) se disolvió en 30 ml de metanol, entonces se añadieron 2 ml de ácido sulfúrico concentrado gota a gota a la solución de reacción. El sistema de reacción se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, y se disolvió en 50 ml de acetato de etilo. se añadieron 100 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua (100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyente B para obtener el compuesto del título 22f (3,3 g, rendimiento 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 Etapa 6

3-Bromo-2-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)benzoato de metilo 22g

50 22f (3,3 g, 12,5 mmol) se disolvió en 30 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron 2-bromo-1,1-dietoxietano (2,96 g, 15 mmol) y carbonato potásico (3,4 g, 25 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 120 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadieron 150 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua (100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyente
55 B para obtener el compuesto del título 22g (3,5 g, rendimiento 74 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 7

60 6-Bromo-5-clorobenzofuran-4-carboxilato de metilo 22h

Se añadió ácido polifosfórico (1,0 g) a 15 ml de tolueno. La mezcla se calentó a 100 °C, y se añadieron 10 ml de una solución previamente preparada de 22g (780 mg, 2,1 mmol) en tolueno con agitación. La mezcla se agitó durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se separó el sobrenadante, y el residuo se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase de acetato de etilo y el sobrenadante se combinaron, se lavaron sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó

por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 22h (150 g, rendimiento 25 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 8

5

5-Cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 22i

22h (120 mg, 0,41 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (60 mg, 0,6 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (38 g, 0,04 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (26 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (405 mg, 1,24 mmol) se disolvieron en 2 ml de tolueno. El sistema de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de argón. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 22i (125 mg, rendimiento 87 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15 Etapa 9

5-Cloro-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 22j

Se añadieron 22i (50 mg, 0,16 mmol), acetaldehído (36 mg, 0,81 mmol) y ácido acético (49 mg, 0,81 mmol) a 5 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se agitó 2 horas, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (102 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua (50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 22j (26 mg, rendimiento 50 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 10

30 Ácido 5-cloro-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxílico 22k

22j (51 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 3 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (V:V = 1:2), entonces se añadieron 3 ml de solución de hidróxido sódico 2 N. La mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar los disolventes orgánicos, se añadió ácido clorhídrico 12 M para ajustar el pH de la solución de reacción a 5, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 22k (42 mg) en forma de un aceite de color rojo parduzco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Etapa 11

5-Cloro-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 22

45

El producto en bruto 22k (8 mg, 0,025 mmol) se disolvió en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (14 mg, 0,037 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (16 mg, 0,12 mmol) y 1o (7 mg, 0,032 mmol) a la solución anterior. La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 10 ml de agua, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y cloruro sódico saturado (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 22 (8 mg, rendimiento 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

50

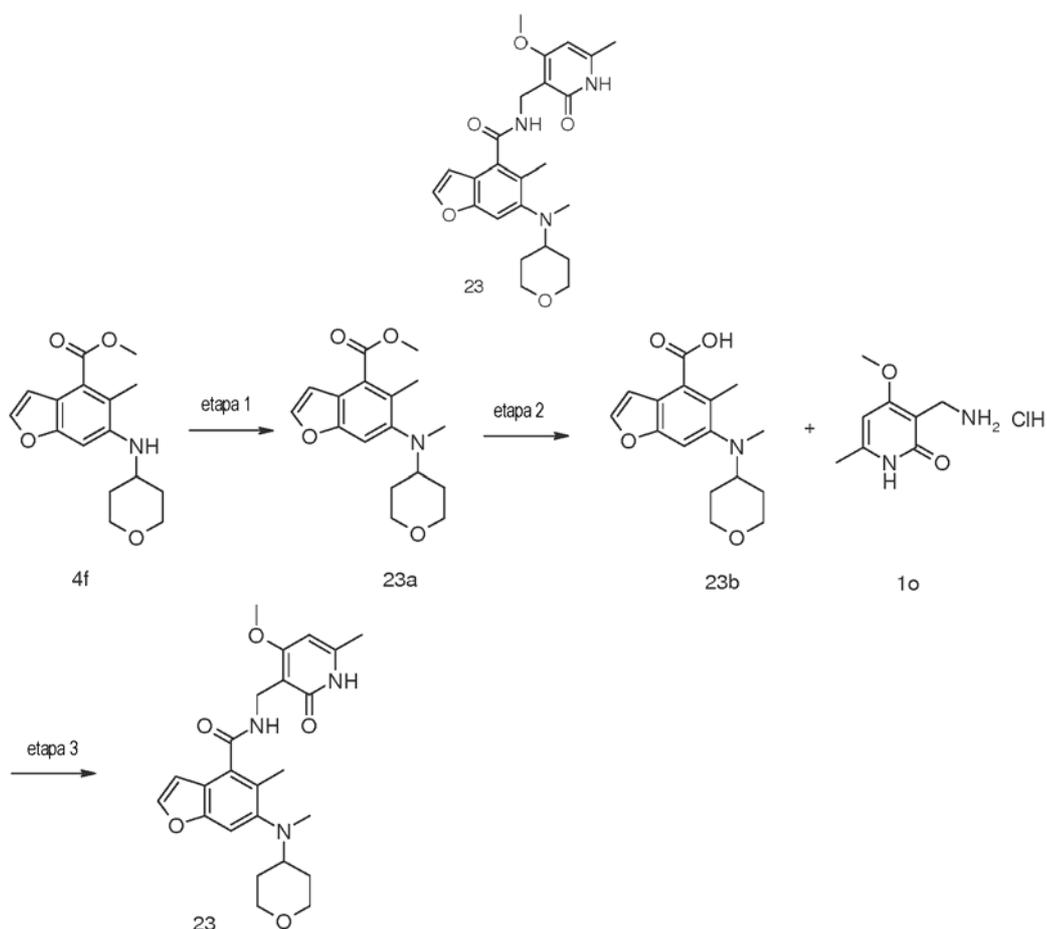
EM (IEN) m/z: 474,3 [M+1]

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,11-3,15 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 23

60

N-((4-Metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-6-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxamida



Etapa 1

5 5-Metil-6-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de metilo 23a

4f (60 mg, 0,208 mmol) se disolvió en 5 ml de metanol, entonces se añadieron formaldehído (18,7 mg, 0,623 mmol) y ácido acético (62,4 mg, 1,04 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, entonces se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 12 horas, entonces se añadió cianoborohidruro sódico (39,2 mg, 0,624 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, entonces se añadieron 20 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 23a (50 mg, rendimiento 75 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2

Ácido 5-metil-6-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxílico 23b

23a (50 mg, 0,165 mmol) se disolvió en 2 ml de mezcla de metanol y agua (V:V = 1:1), entonces se añadió hidróxido sódico (33 mg, 0,825 mmol). El sistema de reacción se agitó durante 16 horas a 75 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. se añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH de la solución de reacción a 3-4, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 23b (20 mg, rendimiento 48 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 3

N-((4-Metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-6-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxamida 23

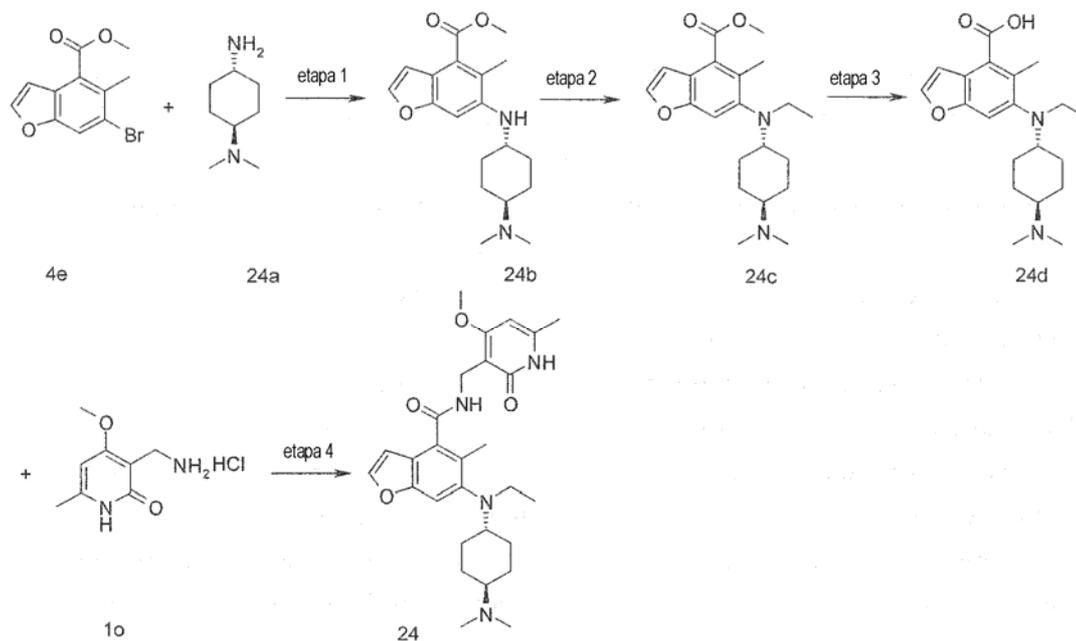
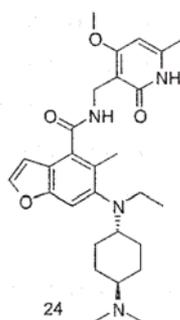
23b (15 mg, 0,052 mmol) se disolvió en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (47,7 mg, 0,125 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (18,3 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó 1 hora a 0 °C, entonces se añadió 1o (11,58 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 50 ml de agua, y la solución de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 10:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 23 (21 mg, rendimiento 91 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z: 440,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,30 (s a, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,95-3,98 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,30-3,36 (m, 2H), 2,96-3,01 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,69-1,73 (m, 2H), 1,45 (s a, 2H).

Ejemplo 24

6-(((1*r*,4*r*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida



Etapa 1

6-(((1*r*,4*r*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 24b

4e (200 mg, 0,75 mmol), (1*r*, 4*r*)-*N1,N1'*-dimetilciclohexano-1,4-diamina 24a (260 mg, 1,49 mmol, preparada por un método divulgado en "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21(15), 4622-4628"), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (137 mg, 0,15 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (140 mg, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (731,25 mg, 2,25 mmol) se disolvieron en 20 ml de tolueno. El sistema de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción,

se añadieron 100 ml de agua al sistema de reacción, y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 10:1) (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 24b (15 mg, rendimiento 6,1 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2

6-(((1*r*,4*r*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 24c

Se añadieron 24b (15 mg, 0,045 mmol), acetaldehído (6,3 mg, 0,136 mmol) y ácido acético (13,3 mg, 0,22 mmol) a en 3 ml de etanol. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, entonces se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se añadió cianoborohidruro sódico (8,5 mg, 0,135 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 horas. Una vez completada la reacción, el sistema de reacción se añadió con 20 ml de agua y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 10:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 24c (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

Ácido 6-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxílico 24d

El producto en bruto 24c (20 mg, 0,056 mmol) se disolvió en 4 ml de una mezcla de metanol y agua (V:V = 1:1), entonces se añadió hidróxido potásico (18,7 mg, 0,335 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a 80 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH de la solución de reacción a 3-4. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el producto en bruto se disolvió en 8 ml de una mezcla de cloruro de metileno y tetrahidrofurano (V:V = 1:1), y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 24d (25 mg) en forma de un sólido de color pardo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4

6-((1*r*,4*r*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida 24

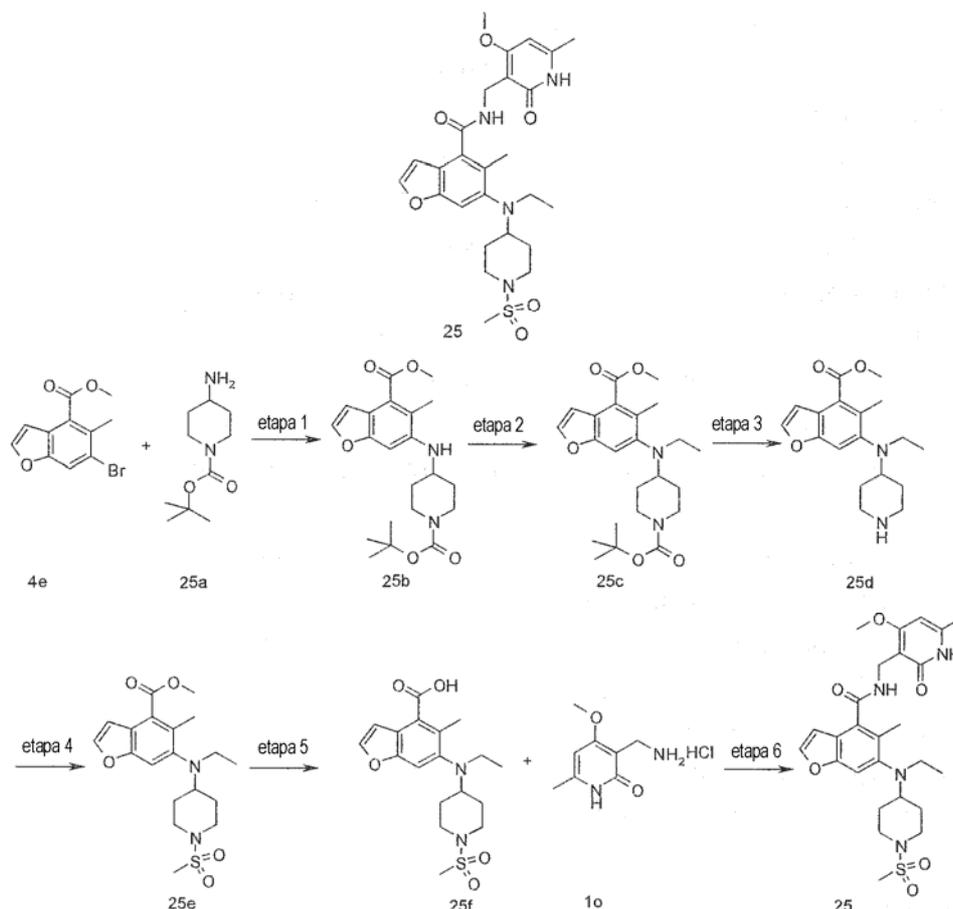
El producto en bruto 24d (25 mg, 0,073 mmol) se disolvió en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (41,8 mg, 0,110 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (28 mg, 0,219 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió 1o (11,58 mg, 0,057 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 2 ml de agua para inactivar la reacción, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 24 (4,9 mg, rendimiento 14 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z: 495,4 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,62 (s a, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (s a, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,35 (s a, 1H), 4,66 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,07 (c, 2H), 2,65-2,71 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s a, 1H), 1,85-1,93 (m, 4H), 1,32-1,43 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 25

6-(Etil(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida



Etapa 1

5 4-((4-(Metoxycarbonil)-5-metilbenzofuran-6-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo 25b

4e (810 mg, 3,02 mmol), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo 25a (1200 mg, 6,04 mmol, preparado por un método divulgado en "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21(3), 983-988"), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (553 mg, 0,604 mmol), (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (564 mg, 6,04 mmol) y carbonato de cesio (1,96 g, 6,04 mmol) se disolvieron en 10 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 72 horas a 110 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. se añadieron 60 ml de acetato de etilo, y la mezcla se lavó con cloruro sódico saturado (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 25b (1 g, rendimiento 83 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2

4-(Etil(4-(metoxycarbonil)-5-metilbenzofuran-6-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo 25c

25b (1 g, 2,58 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol, entonces se añadieron acetaldehído (360 mg, 7,73 mmol) y ácido acético (774 mg, 12,9 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, entonces se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se añadió cianoborohidruro sódico (486 mg, 7,74 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 25c (573,8 mg, rendimiento 62,8 %) en forma de un líquido amarillo.

30 Etapa 3

6-(Etil(piperidin-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 25d

Se añadió 25c (184 mg, 0,58 mmol) a 12 ml de diclorometano, entonces se añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético.

La mezcla se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 25d (156) en forma de un líquido de color pardo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4

6-(Etil(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 25e

El producto en bruto 25d (52 mg, 0,16 mmol) se añadió a 10 ml de diclorometano, se añadió trietilamina (64,6 mg, 0,64 mmol), entonces se añadió cloruro de metanosulfonyl (37,8 mg, 0,33 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 25e (20 mg, rendimiento 33 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 5

Ácido 6-(etil(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxílico 25f

25e (20 mg, 0,05 mmol) se disolvió en 1 ml de metanol y 1 ml de agua, entonces se añadió hidróxido potásico (14,2 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a 70 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH de la solución de reacción a 3-4, y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano (V:V = 1:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 25f (16 mg) en forma de un líquido incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6

6-(Etil(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida 25

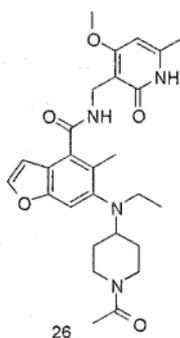
El producto en bruto 25f (8 mg, 0,21 mmol) se disolvió en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (12 mg, 0,0315 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (8 mg, 0,063 mmol) a la solución anterior. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió 10 (5,2 mg, 0,025 mmol), y la reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 10:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 25 (12,5 mg, rendimiento 11 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z: 531,2 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,5 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (s a, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,07 (c, 2H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,90-1,71 (m, 4H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 26

6-((1-Acetilpiperidin-4-il)etil)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida 26



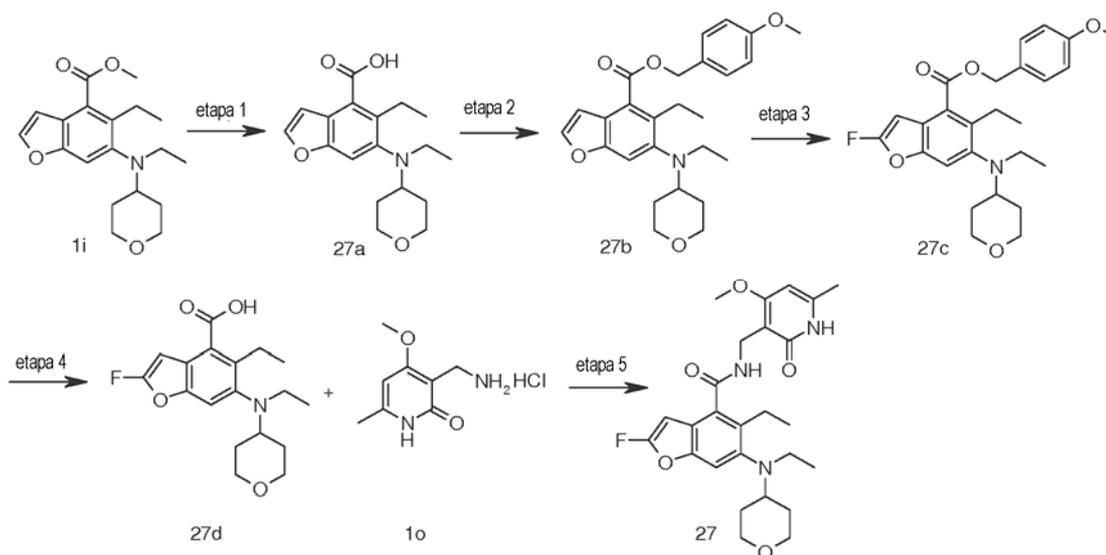
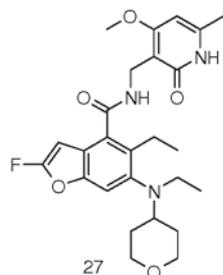
De acuerdo con la ruta sintética del Ejemplo 25, el material de partida cloruro de metanosulfonilo usado en la etapa 4 se sustituyó por anhídrido acético, por consiguiente, se preparó el compuesto del título 26 (10,1 mg, rendimiento 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z: 495,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,76 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 6,80 (s a, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s a, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,23 (c, 2H), 3,11-3,05 (m, 3H), 2,41 (s a, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,85 (s a, 2H), 1,60 (s a, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 27

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-fluoro-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida



Etapa 1

20 Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxílico 27a

1i (260 mg, 0,79 mmol) se disolvió en 15 ml de una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (V:V = 2:1), entonces se añadieron 5 ml de solución de hidróxido sódico 4 N. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, se añadió ácido clorhídrico 12 M para ajustar el pH de la solución de reacción a 4, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución

saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 27a (220 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa 2

5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)benzofuran-4-carboxilato de 4-metoxibencilo 27b

10 El producto en bruto 27a (170 mg, 0,54 mmol) se disolvió en 15 ml de acetona, entonces se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (168 mg, 1,07 mol, Accela) y carbonato potásico (148 mg, 1,07 mmol) a la solución anterior. La mezcla se agitó durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, se añadieron sucesivamente 30 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. Dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 27b (230 mg, rendimiento 99 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

20 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-fluorobenzofuran-4-carboxilato de 4-metoxibencilo 27c

25 Se añadió 27b (230 mg, 0,53 mmol) a 8 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se enfrió a -70 °C, se añadieron 0,79 ml de diisopropilamida de litio 2,0 M, y la mezcla se agitó durante 1 hora a -70 °C. Se añadió *N*-fluorodibencenosulfonamida (182 mg, 0,58 mmol, Bepfarm), y la mezcla se agitó durante 1 hora a -70 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, entonces se añadieron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 27c (17 mg, rendimiento 7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4

35 Ácido 5-etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-fluorobenzofuran-4-carboxílico 27d

27c (17 mg, 0,037 mmol) se disolvió en 3 ml de diclorometano, entonces se añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 27d (20 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Etapa 5

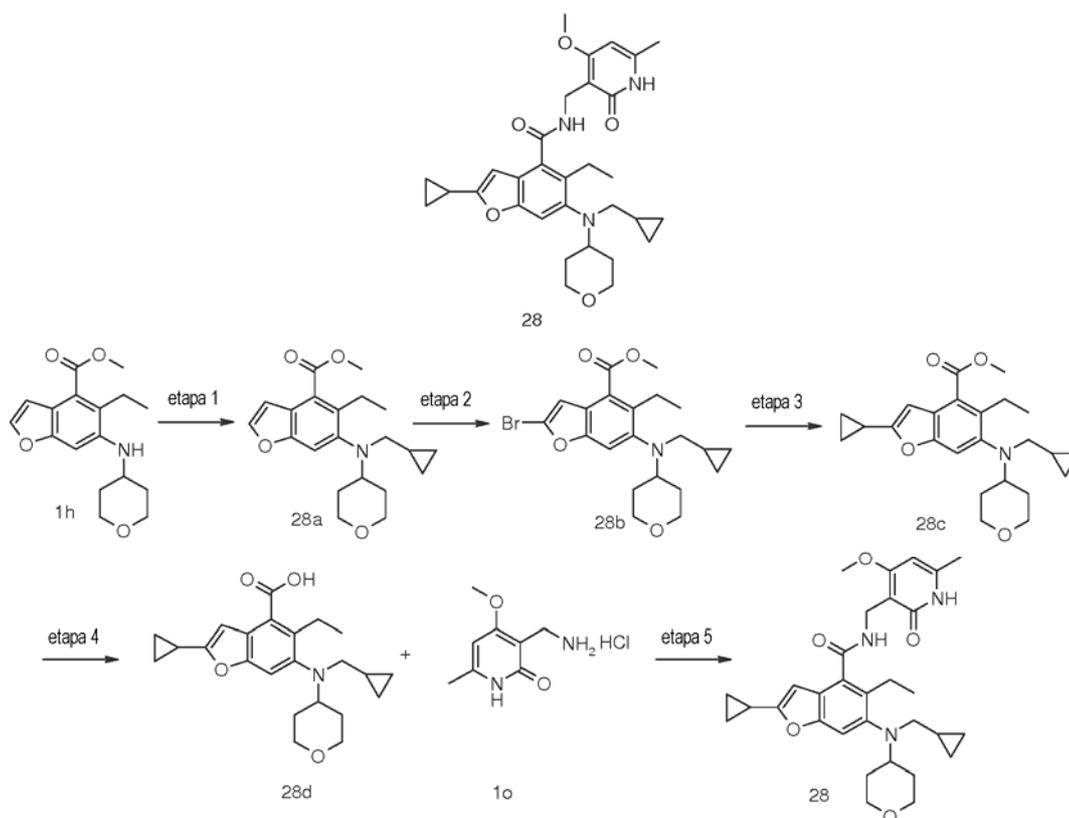
45 5-Etil-6-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-fluoro-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 27

50 El producto en bruto 27d (20 mg, 0,06 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (32,6 mg, 0,85 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (39 mg, 0,30 mmol) a la solución anterior. La mezcla se agitó durante 1 hora. Entonces, se añadió **1o** (18 mg, 0,06 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 27 (12 mg, rendimiento 41 %) en forma de un sólido de color blanco.

55 EM (IEN) m/z: 486,4 [M+1]
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s a, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 1,55 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,83 (d a, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 3,03 (c, 2H), 3,90-3,96 (m, 1H), 2,82 (c, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,63-1,67 (d a, 2H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,81 (t, 3H).

60 Ejemplo 28

2-Ciclopropil-6-((ciclopropilmetil)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-5-etil-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida



Etapa 1

5 6-((Ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-etilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 28a

1h (950 mg, 3,03 mmol) se disolvió en 50 ml de 1,2-dicloroetano, entonces se añadieron ciclopropanocarbaldéhidó (1,1 g, 15,7 mmol) y ácido acético (940 mg, 15,7 mmol) a la solución anterior. La mezcla se agitó 12 horas, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,97 g, 9,4 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua (50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 28a (850 mg, rendimiento 76 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2

20 2-Bromo-6-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-etilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 28b

28a (400 mg, 1,1 mmol) se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a -70°C , entonces se añadieron 1,65 ml de diisopropilamida de litio 2,0 M a la solución anterior. La mezcla se agitó durante 1 hora a -70°C . Se añadieron 15 ml de una solución previamente preparada de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (429 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano gota a gota a la solución de reacción. La reacción se agitó durante 1 hora a -70°C . Después de que se hubiera completado la reacción, se añadieron 50 ml de solución saturada de cloruro de amonio para inactivar la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 28b (150 mg, rendimiento 31 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 3

35 2-Ciclopropil-6-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-etilbenzofuran-4-carboxilato de metilo 28c

28b (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en 5 ml de tolueno, entonces se añadieron ácido ciclopropilborónico (20 mg,

0,23 mmol), acetato de paladio (5 mg, 0,2 mmol), triciclohexilfosfina (10 mg, 0,03 mmol) y fosfato potásico trihidrato (91 mg, 0,34 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó durante 12 horas a 100 °C en una atmósfera de argón. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 28c (33 mg, rendimiento 73 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4

Ácido 2-ciclopropil-6-((ciclopropilmetil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-etilbenzofuran-4-carboxílico 28d

Se añadió 28c (33 mg, 0,08 mmol) a 5 ml de tetrahydrofurano y 15 ml de metanol, entonces se añadieron 5 ml de solución de hidróxido sódico 4 M. El sistema de reacción se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se concentró para retirar los disolventes orgánicos. Se añadió una pequeña cantidad de agua, se añadió ácido clorhídrico 12 M para ajustar el pH a 3, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 28d (25 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5

2-Ciclopropil-6-((ciclopropilmetil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-etil-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 28

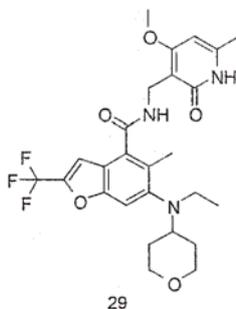
El producto en bruto 28d (25 mg, 0,065 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (47 mg, 0,098 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (42 mg, 0,33 mmol) a la solución anterior. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió **1o** (20 mg, 0,098 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 28 (12 mg, rendimiento 34 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (IEN) m/z: 534,5 [M+1]

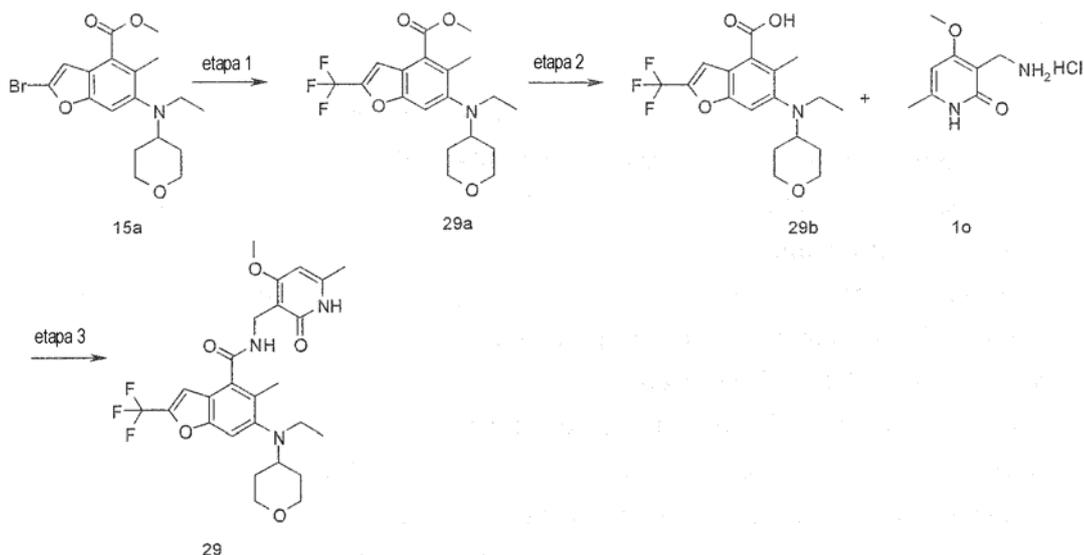
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,27 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s a, 2H), 3,28 (s a, 2H), 3,17-3,23 (m, 2H), 2,96-3,00 (m, 1H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s a, 1H), 1,38-1,46 (m, 2H), 1,24 (s a, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,98 (s a, 2H), 0,83 (s a, 2H), 0,64 (s a, 1H), 0,28 (s a, 2H), 0,03 (s a, 2H).

Ejemplo 29

6-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-2-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxamida



45



Etapa 1

5 6-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxilato de metilo 29a

15a (50 mg, 0,126 mmol) se disolvió en 8 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron fluorosulfonil difluoroacetato de metilo (500 mg, 2,52 mmol) y yoduro cuproso (120 mg, 0,63 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó durante 24 horas a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución B para obtener el compuesto del título 29a (10 mg, rendimiento 20,8 %) en forma de un líquido amarillo.

15

Etapa 2

Ácido 6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-5-metil-2-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxílico 29b

20 Se añadió 29a (10 mg, 0,026 mmol) a 2 ml de una mezcla de agua y metanol (V:V = 1:1), entonces se añadió hidróxido sódico (5,16 mg, 0,129 mmol). El sistema de reacción se agitó durante 16 horas a 70 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se enfrió a 5 °C, se añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 3-4, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 29b (10 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa 3

6-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-2-(trifluorometil)benzofuran-4-carboxamida 29

30

El producto en bruto 29b (10 mg, 0,027 mmol) se disolvió en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (15,4 mg, 0,041 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (10,5 mg, 0,081 mmol). El sistema de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió 1o (6,6 mg, 0,032 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadieron 40 ml de agua, y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 29 (1,6 mg, rendimiento 11,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

35

40

EM (IEN) m/z: 522,3 [M+1]

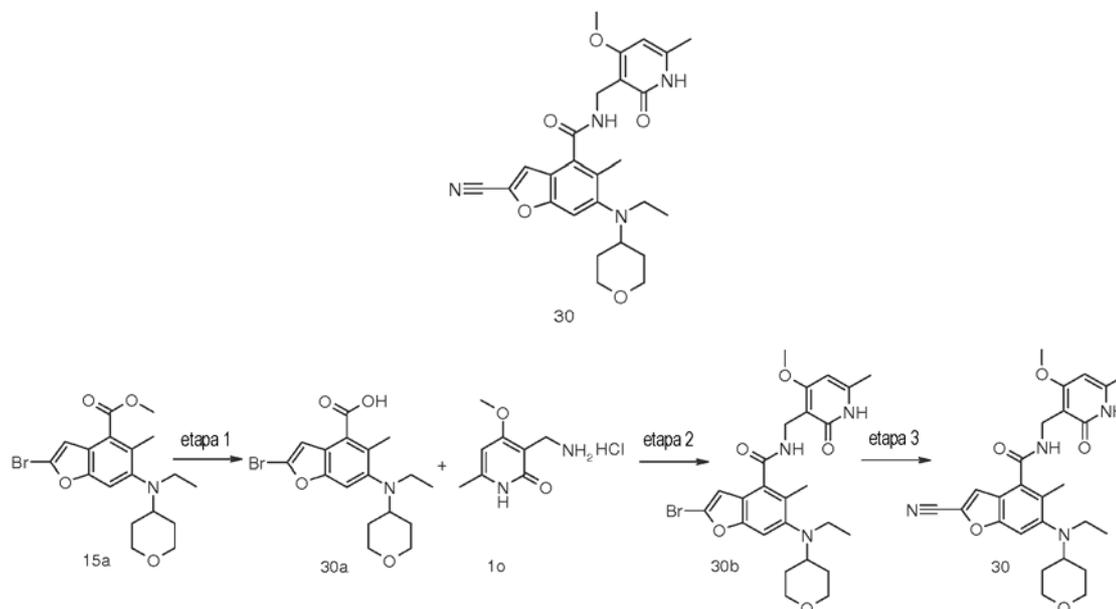
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (s a, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,12 (c, 2H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,72 (s a, 4H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 30

45

2-Ciano-6-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-

metilbenzofuran-4-carboxamida



5 Etapa 1

Ácido 2-bromo-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metilbenzofuran-4-carboxílico

Se añadió 15a (30 mg, 0,076 mmol) a 2 ml de una mezcla de agua y metanol (V:V = 1:1), entonces se añadió hidróxido sódico (15,1 mg, 0,378 mmol). El sistema de reacción se agitó durante 12 horas a 70 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la solución de reacción se enfrió a 5 °C, se añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 3-4, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 30a (30 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 2

2-Bromo-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida 30b

El producto en bruto 30a (30 mg, 0,078 mmol) se disolvió en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida, entonces se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (44,5 mg, 0,117 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (30,2 mg, 0,234 mmol) a la solución anterior. El sistema de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió 1o (6,6 mg, 0,032 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 8:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto 30b (50 mg) en forma de un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 3

2-Ciano-6-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metilbenzofuran-4-carboxamida 30

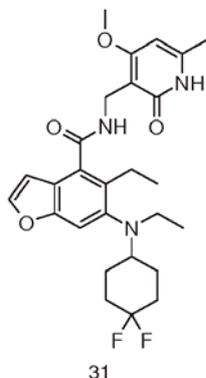
El producto en bruto 30b (40 mg, 0,075 mmol) se disolvió en 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida, entonces se añadieron cianuro cuproso (13,6 mg, 0,15 mmol) y yoduro cuproso (14,3 mg, 0,075 mmol) a la solución anterior. El sistema de reacción se agitó durante 1 hora a 170 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 10:1) (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título 30 (4,7 mg, rendimiento 12,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z: 479,4 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,5 (s a, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (s a, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,98-3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,11 (c, 2H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,75-1,66 (m, 4H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 31

5 6-((4,4-Difluorociclohexil)(etil)amino)-5-etil-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 31



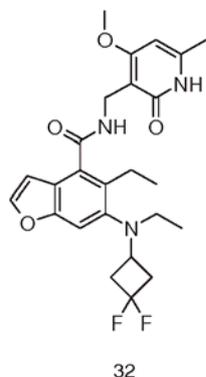
10 De acuerdo con la ruta sintética del Ejemplo 24, el material de partida 4e se sustituyó por 1g, y 24a se sustituyó por 4,4-difluorociclohexilamina, por consiguiente, se preparó el compuesto del título 31 (10 mg, rendimiento 77 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z: 502,4 [M+1]

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (s a, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,05 (s a, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (c, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s a, 2H), 1,81 (s a, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (c, 2H), 1,08 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 32

20 6-((3,3-Difluorociclobutil)(etil)amino)-5-etil-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 32



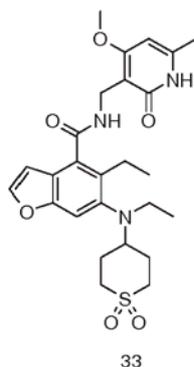
25 De acuerdo con la ruta sintética del Ejemplo 24, el material de partida 4e se sustituyó por 1g, y 24a se sustituyó por 3,3-difluorociclobutanamina, por consiguiente, se preparó el compuesto del título 32 (15 mg, rendimiento 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z: 474,4 [M+1]

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,45 (s a, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s a, 1H), 2,93 (c, 2H), 2,81 (c, 2H), 2,70 (s a, 2H), 2,25 (s a, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,07 (t, 3H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 33

35 6-((1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)(etil)amino)-5-etil-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 33



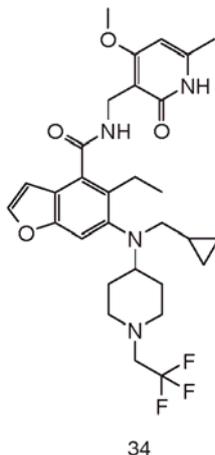
De acuerdo con la ruta sintética del Ejemplo 24, el material de partida 4e se sustituyó por 1g, y 24a se sustituyó por 1,1-dióxido de 4-aminotetrahidro-2*H*-tiopirano, por consiguiente, se preparó el compuesto del título 33 (9 mg, rendimiento 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z: 516,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,46 (s a, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,98-3,07 (m, 5H), 3,01 (c, 2H), 2,80 (c, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s a, 4H), 1,09 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

10 Ejemplo 34

6-((Ciclopropilmetil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)-5-etil-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzofuran-4-carboxamida 34



De acuerdo con la ruta sintética del Ejemplo 25, el material de partida 4e se sustituyó por 1g, el material de partida acetaldehído usado en la etapa 2 se sustituyó por ciclopropanocarboxaldehído, el material de partida cloruro de metanosulfonilo usado en la etapa 4 se sustituyó por (2,2,2-trifluoroetil) sulfato de triclorometilo, por consiguiente, se preparó el compuesto del título 34 (14 mg, rendimiento 65 %) como un sólido de color blanco.

EM (IEN) m/z: 575,5 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,10 (c, 2H), 2,83-2,91 (m, 4H), 2,76 (s a, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,19 (3H), 1,70 (s a, 2H), 1,49 (c, 2H), 1,24 (s a, 2H), 1,10 (t, 3H), 0,65 (s a, 1H), 0,28 (d, 2H), 0,003 (d, 2H).

25 ENSAYO BIOLÓGICO

La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos de prueba, pero los ejemplos no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo de prueba 1. Ensayo para determinar la actividad de los compuestos de ejemplo de la presente invención sobre la enzima EZH2 (mutante A677G o mutante Y641F).

La actividad de la enzima EZH2 (con mutante A677G o mutante Y641F) se sometió a prueba mediante el siguiente método.

El método se usa para determinar el efecto inhibitor de los compuestos de la presente invención sobre la actividad del mutante EZH2-A677G o mutante EZH2-Y641F.

1. Materiales experimentales e instrumentos

- 5 (1). EZH2-A677G (BPS Bioscience)
 (2). EZH2-Y641F (BPS Bioscience)
 (3). Marcaje de histona H3 biotina (AnaSpec)
 (4). S-adenosil metionina (abreviada SAM, Sigma)
 (5). Anticuerpo monoclonal anti-histona H3K27 Me3 (Cisbio)
 (6). Estreptavidina-XL665 (Cisbio)
 10 (7). Tampón de detección HTRF (Cisbio)
 (8). Lector de microplacas multifuncional (Tecan)

2. Procedimiento experimental

- 15 El mutante EZH2-A677G (o EZH2-Y641F) se diluyó hasta una concentración de 15 ng/μl usando un tampón de cinasa (5x tampón: 5 mg/ml de BSA, Tris-Cl 150 mM, MgCl₂ 100 mM) y se añadió a una placa de microtitulación de 384 pocillos a 2 μl/pocillo. El marcaje con histona H3 biotina y S-adenosil metionina se diluyeron respectivamente hasta 50 nM y 50 μM con un tampón de cinasa, entonces se añadieron a una placa de 384 pocillos a 4 μl/pocillo. El compuesto de prueba se diluyó con un tampón de cinasa (se diluyó desde la concentración más alta 30 μM en un gradiente de concentración de 10 veces hasta 7 puntos de concentración), entonces se añadió a la placa de microtitulación de 384 pocillos a 4 μl/pocillo. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Anticuerpo monoclonal anti-histona H3K27 Me3 y estreptavidina-XL665 se diluyeron hasta 30 nM y 500 nM mediante tampón de detección de HTRF, entonces se añadieron a la microplaca de 384 pocillos a 10 μl/pocillo y se incubaron durante 1 hora. Un pocillo sin una enzima EZH2 y un compuesto se usa como control negativo, y un pocillo con una enzima EZH2 sin un compuesto se usa como control positivo. Los valores de fluorescencia se leyeron en un lector de microplacas multifuncional a una longitud de onda de emisión de 620 nM y 665 nM. La concentración logarítmica de compuesto frente al porcentaje de inhibición con respecto al pocillo de control positivo se representó gráficamente usando GraphPad Prism, entonces se calcularon los valores de CI₅₀.
- 20
- 25
- 30 La actividad de los compuestos de la presente invención sobre la enzima EZH2-A677G se sometió a prueba mediante el ensayo descrito anteriormente, y los valores de CI₅₀ se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. CI₅₀ de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de la enzima EZH2-A677G

Ejemplo n.º	CI ₅₀ (nM)
1	6,4
2	5,7
3	38
4	14
5	1,2
6	7,8
7	3,5
8	6,2
9	5,7
10	1,7
11	5,6
12	10
13	2,9
14	9,6
15	16
16	31
17	9,9
18	4,0
19	2,9
20	5,9
22	6,5
23	4,8
25	0,9
26	2,9
27	3,5
28	6,8
29	2,7
30	0,8
31	2,7

(continuación)

Ejemplo n.º	CI ₅₀ (nM)
32	4,0
33	2,7
34	14

Conclusión: Los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibitor significativo sobre la actividad de la enzima EZH2-A677G.

- 5 La actividad de los compuestos de la presente invención sobre la enzima EZH2-Y641F se sometió a prueba mediante el ensayo descrito anteriormente, y los valores de CI₅₀ se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. CI₅₀ de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de la enzima EZH2-Y641F

Ejemplo n.º	CI ₅₀ (nM)
2	4,0
9	4,0
18	2,3
19	2,8
20	5,6
23	0,3
24	3,4
25	3,2
26	2,8
31	4,5
33	0,8

- 10 Ejemplo de prueba 2. Ensayo para determinar la actividad de crecimiento celular anti-tumoral *in vitro* de los compuestos de ejemplo de la presente invención

Este método se usa para determinar el efecto inhibitor de los compuestos de la presente invención sobre la actividad de crecimiento de células tumorales (Pfeiffer o WSU-DLCL2) *in vitro*. Las células de Pfeiffer portan el mutante A677G, y las células WSU-DLCL2 portan el mutante Y641F.

1. Materiales experimentales e instrumentos

- 20 (1). RPMI-1640, Suero bovino fetal inactivado, Penicilina, Estreptomina (Life technology)
 (2). Línea celular de Pfeiffer y WSU-DLCL2 (ATCC)
 (3). Placa de cultivo celular de 96 pocillos (Fisher Scientific)
 (4). Incubador celular (Fisher Scientific)
 (5). Detección de la vitalidad celular CellTiter - Glo@luminescent (Promega)
 (6). Lector de microplacas (Tecan)

2. Procedimiento experimental

La línea celular de suspensión de linfoma (Pfeiffer o WSU-DLCL2) se cultivó en un medio RPMI-1640 que contenía un 10 % de suero bovino fetal inactivado, 100 U/ml de penicilina, y 100 µg/ml de estreptomina, se incubó en un incubador con un 5 % de dióxido de carbono a 37 °C bajo una condición de humedad saturada, y se pasó cada 3-4 días.

Se preparó una suspensión celular con un medio celular reciente, se añadió a una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 8000 células/pocillo (Pfeiffer) o 2000 células/pocillo (WSU-DLCL2), y se incubó en un incubador con un 5 % de dióxido de carbono a 37 °C durante una noche. El día del experimento, los compuestos de prueba de EZH2 (concentración final: 20000, 2000, 200, 20, 2, 0,2 nM) se añadieron en los pocillos experimentales para 3 pocillos paralelos por grupo. Un pocillo de control con el medio solo sin células se estableció para obtener el valor de luminiscencia de fondo. La placa de cultivo celular se incubó en un incubador con un 5 % de dióxido de carbono a 37 °C durante 5 días.

Después de que los compuestos se aplicaron a las células durante 5 días, la placa de cultivo celular se puso a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se añadió un reactivo CellTiter-Glo igual al volumen de medio de cultivo celular a cada pocillo. Los contenidos se mezclaron en un agitador durante 10 minutos, y se registraron los valores de señal de fluorescencia. La tasa de inhibición del crecimiento celular se calculó, y la fórmula es: tasa de inhibición de crecimiento celular = [(control negativo - grupo experimental) / (grupo de control negativo - valor de luminiscencia de fondo)] x 100 %. Los valores de CI₅₀ (tasa de inhibición media CI₅₀, es decir, una concentración de fármaco que se requiere para una tasa de inhibición de crecimiento celular del 50 %) se calcularon mediante software a partir de la tasa de inhibición de crecimiento celular y la concentración correspondiente.

La actividad de crecimiento celular anti-tumoral (Pfeiffer o WSU-DLCL2) *in vitro* de los compuestos de la presente

invención se sometió a prueba mediante el ensayo descrito anteriormente, y los valores de CI_{50} se muestran en las Tablas 3 y 4.

5

Tabla 3. CI_{50} de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de crecimiento de células tumorales (Pfeiffer) *in vitro*

Ejemplo n.º	CI_{50} (nM)
1	2
2	13
3	4
4	19
5	19
6	3
7	11
8	12
9	7
10	5
11	22
12	22
13	9
15	13
16	18
17	9
18	20
19	14
23	68
24	19
25	15
27	4
28	78
29	17
30	17
31	69
32	18
33	22

Conclusión: Los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibitorio significativo sobre el crecimiento de células de linfoma (Pfeiffer) *in vitro*.

10

Tabla 4. CI_{50} de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de crecimiento de células tumorales (WSU-DLCL2) *in vitro*.

Ejemplo n.º	CI_{50} (nM)
2	39
9	55
18	113
19	232
24	45
25	160
32	190

Conclusión: Los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibitorio significativo sobre la actividad de crecimiento de células de linfoma (WSU-DLCL2) *in vitro*.

15

Ensayos de farmacocinética

Ejemplo de prueba 3. Ensayo de farmacocinética de los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3 y 9 de la presente invención.

20

1. Resumen

Se usaron ratas SD como animales de prueba. La concentración de fármaco en plasma en diferentes puntos de tiempo se determinó mediante CL/EM/EM después de la administración intragástrica de los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3 y 9 a las ratas. Se estudió y evaluó en las ratas el comportamiento farmacocinético de los compuestos de la presente invención.

25

2. Protocolo

2.1 Compuestos de prueba

5 Compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3 y 9

2.2 Animales de prueba

10 16 ratas Sprague-Dawley (SD) adultas sanas, la mitad hembra y la mitad macho, se adquirieron de SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., CO, con Certificación n.º: SCXK (Shanghai) 2008-0016.

2.3 Preparación de los compuestos de prueba

15 Se pesó la cantidad apropiada de cada compuesto, y se le añadió 0,5 % de CMC-Na (que contenía un 1 % de Tween 80) para preparar una suspensión de 1,0 mg/ml mediante trituración. 2.4 Administración

Después de un ayuno de una noche, las 16 ratas SD se dividieron en 4 grupos por igual, la mitad macho y la mitad hembra, y se administraron por vía intragástrica los compuestos de prueba a un volumen de administración de 5 ml/kg.

20 3. Procedimiento

Se extrajo sangre (0,2 ml) del seno orbital antes de la administración y a las 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 11,0 y 24,0 horas después de la administración. Las muestras se almacenaron en tubos heparinizados, y se centrifugaron durante 10 minutos a 3.500 rpm para separar el plasma sanguíneo. Las muestras de plasma se almacenaron a -20 °C.

25 La concentración plasmática de los compuestos de prueba en plasma de rata después de la administración intragástrica se determinó mediante CL-EM/EM.

4. Resultados de parámetros farmacocinéticos

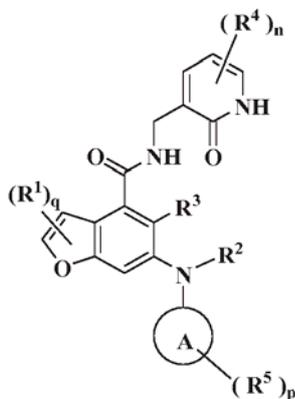
30 Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3 y 9 de la presente invención se muestran a continuación:

Ejemplo n.º	Parámetros farmacocinéticos (5 mg/kg)					
	Conc. plasmática	Área bajo la curva	Semivida	Tiempo medio de permanencia	Depuración	Volumen aparente de distribución
	C _{máx} (ng/ml)	AUC (ng/ml * hora)	t _{1/2} (horas)	MRT (horas)	CL/F (ml/minuto/kg)	V _z /F (ml/kg)
1	88,9 ± 77,1	246 ± 127	0,80 ± 0,13	2,37 ± 0,18	390 ± 201	28127 ± 18370
2	105 ± 44,5	378 ± 42	2,20 ± 0,68	3,18 ± 0,30	222 ± 23,0	41367 ± 7914
3	91,5 ± 5,6	487 ± 12	2,73 ± 0,53	4,65 ± 0,184	171 ± 4,4	40480 ± 7967
9	79,1 ± 50,7	274 ± 180	0,719 ± 0,15	3,48 ± 0,107	562 ± 592	35102 ± 37075

35 Conclusión: Los compuestos de la presente invención son bien absorbidos y tienen un efecto de absorción farmacológico excelente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en heterociclilo y cicloalquilo;

cada R¹ es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, nitro, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -S(O)_mR⁶, -S(O)_mNR⁷R⁸ y -(CH₂)_xR^a, en donde el alquilo, haloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R^a se selecciona del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo, heterociclilo y -NR⁷R⁸, en donde el cicloalquilo y heterociclilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R² es hidrógeno o alquilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, alcoxi y haloalquilo;

cada R⁴ es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, amino, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -S(O)_mR⁶, -S(O)_mNR⁷R⁸ y -NR⁷R⁸;

cada R⁵ es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, oxo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, amino, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -S(O)_mR⁶, -S(O)_mNR⁷R⁸ y -NR⁷R⁸;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R⁷ y R⁸ son idénticos o diferentes y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, hidroxilo, amino, alcoxycarbonilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo, amino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 0, 1 o 2; y

x es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2; y/o en donde p y q son cada uno 0, 1 o 2.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en donde cada R¹ es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo y -(CH₂)_xR^a, en donde el alquilo y heterociclilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y halógeno; y R^a se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo, heterociclilo y -NR⁷R⁸, en donde

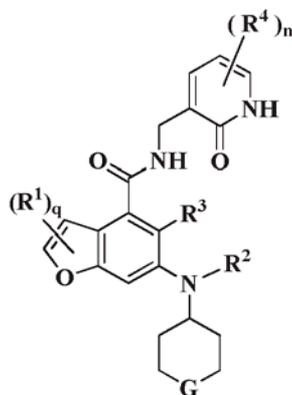
el cicloalquilo y heterociclilo está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxialquilo, alquilo y halógeno; y R^7 , R^8 y x son como se definen en la reivindicación 1; opcionalmente en donde cada R^1 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, ciano y $-(CH_2)_xR^a$, en donde x es

5 10 15

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es alquilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo; y/o en donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno y haloalquilo.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde cada R^4 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alcoxi; y/o en donde cada R^5 es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, haloalquilo, $-C(O)R^6$, $-S(O)_mR^6$ y $-NR^7R^8$, en donde R^6 a R^8 y m son como se definen en la reivindicación 1, preferiblemente hidrógeno.

6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II):

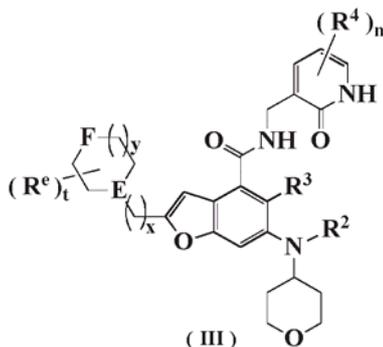


(II)

o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

G se selecciona entre el grupo que consiste en CR^bR^c , $C=O$, NR^d , $S(O)_m$ y oxígeno; R^b y R^c se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, nitro, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$ y $-NR^7R^8$; R^d se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ y $-S(O)_mR^6$; y R^1 a R^4 , R^6 a R^8 , n , m y q son como se definen en la reivindicación 1.

7. El compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 6, que es un compuesto de fórmula (III):



(III)

o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

E es CH o átomo de N;

F se selecciona entre el grupo que consiste en CR^bR^c, C=O, NR^d y oxígeno;

R^b y R^c se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, nitro, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -S(O)_mR⁶ y -NR⁷R⁸; R^d se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶ y -S(O)_mR⁶;

cada R^e es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

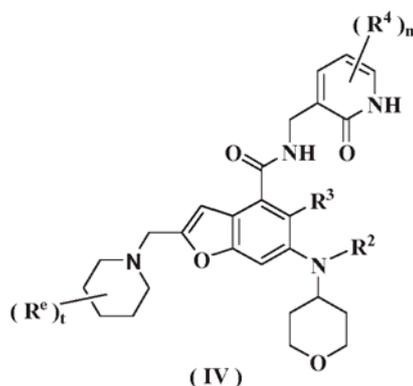
t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

x es 0, 1, 2 o 3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

R¹ a R⁴, R⁶ a R⁸, m y n son como se definen en la reivindicación 1.

8. El compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 7, que es un compuesto de fórmula (IV):



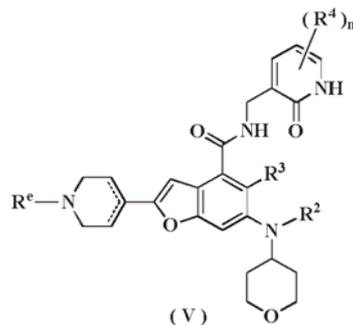
o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

cada R^e es idéntico o diferente y se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

R² a R⁴ y n son como se definen en la reivindicación 1.

9. El compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 7, que es un compuesto de fórmula (V):

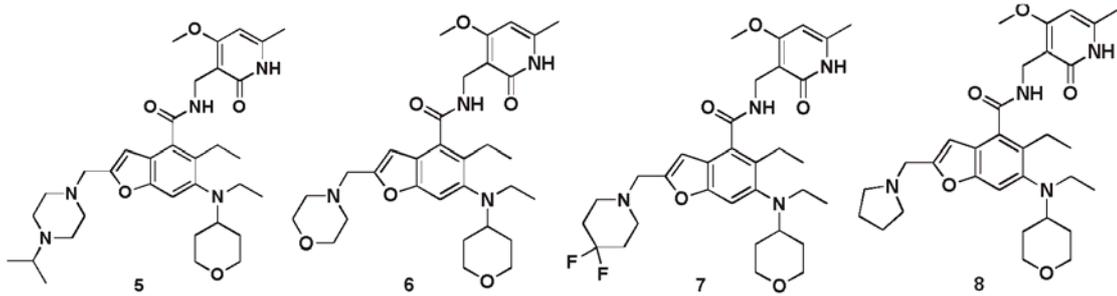
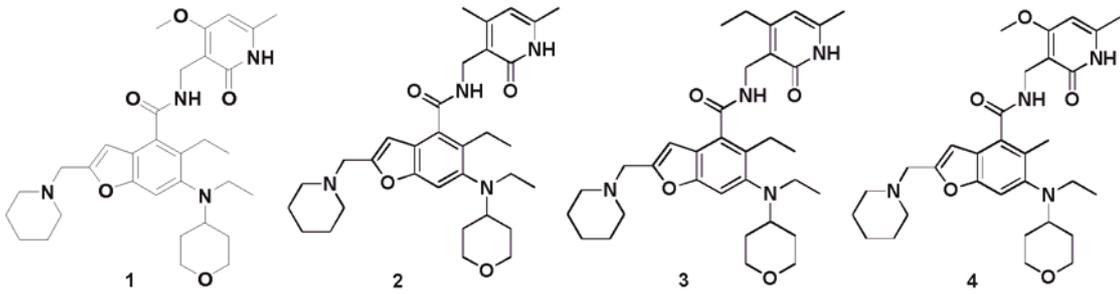


o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

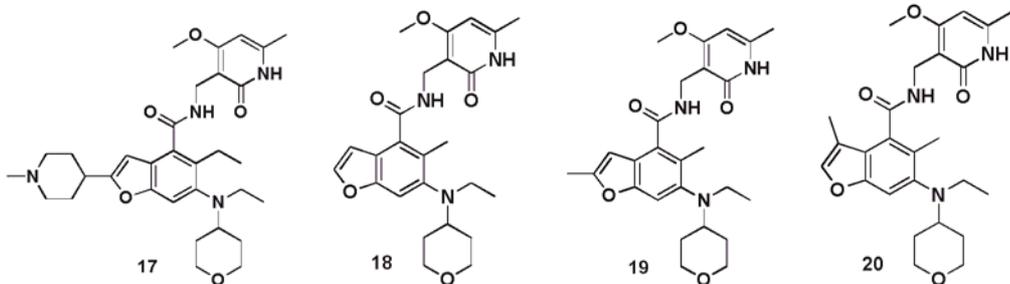
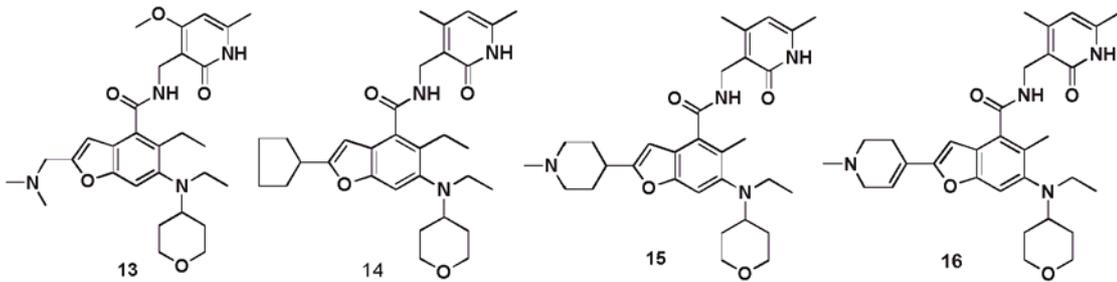
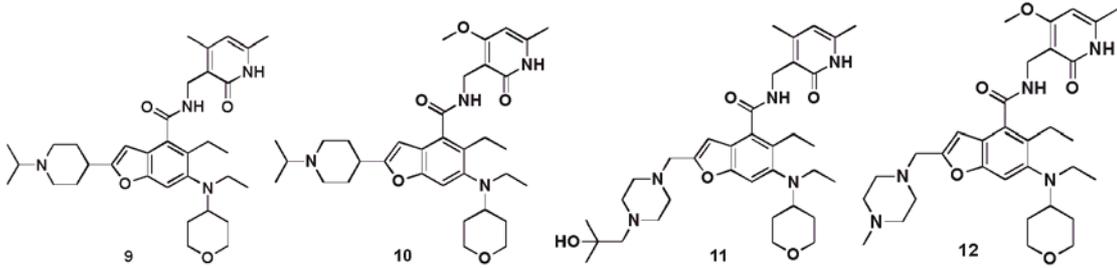
R^e se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

R² a R⁴ y n son como se definen en la reivindicación 1.

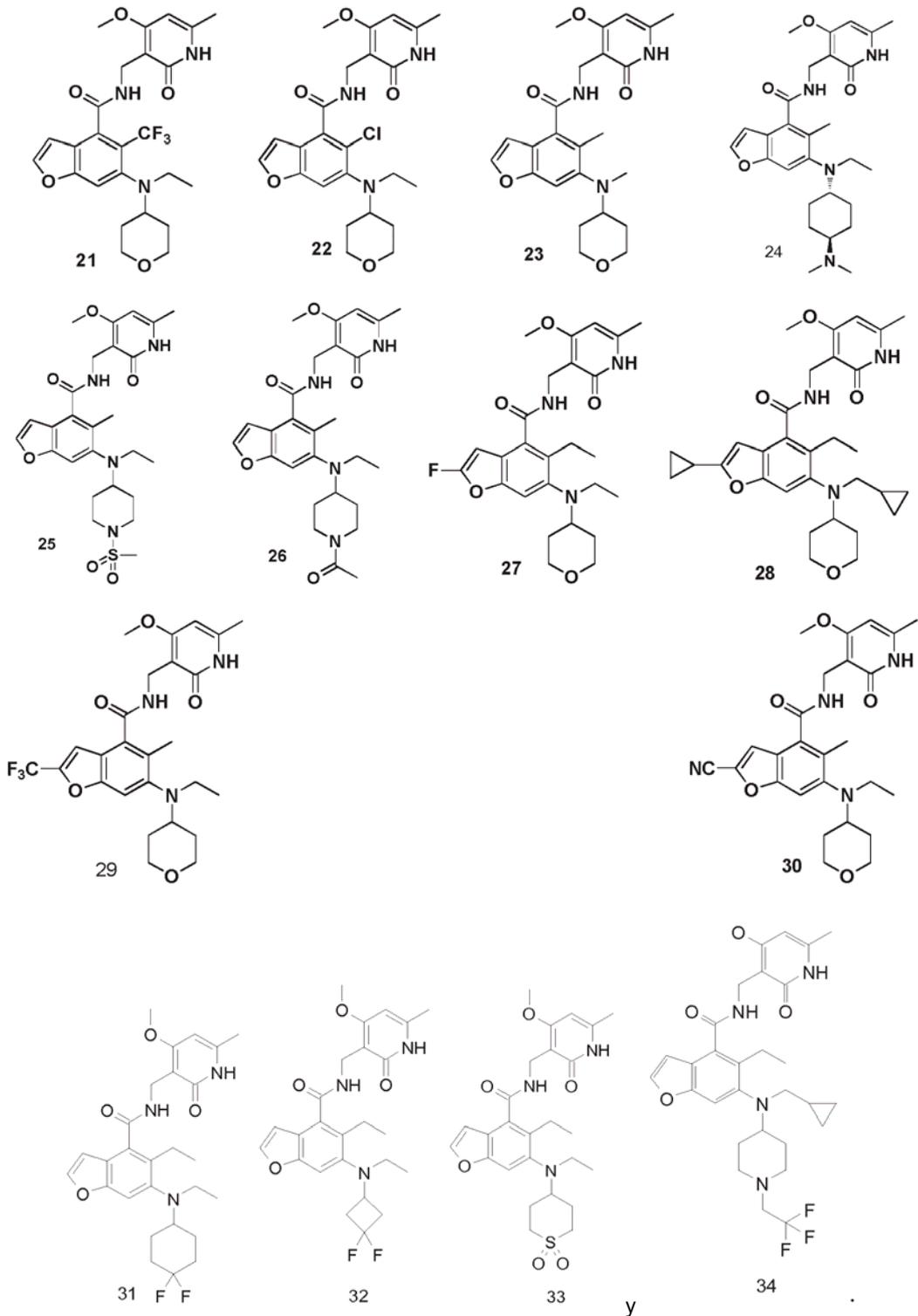
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



5



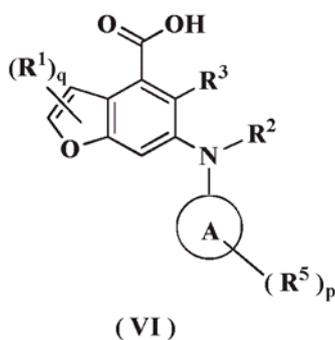
10



5

11. Un compuesto de fórmula (VI):

10



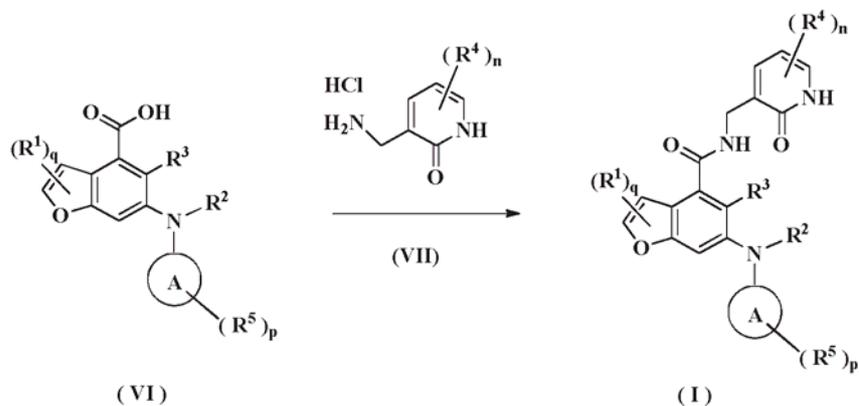
o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

5 en donde:

anillo A, R¹ a R³, R⁵, p y q son como se definen en la reivindicación 1.

12. Un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa de:

10



condensar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) a temperatura ambiente para obtener el compuesto de fórmula (I);

15 en donde:

R¹ a R⁵, anillos A, p, q y n son como se definen en la reivindicación 1.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso como inhibidor de EZH2 para prevenir y/o tratar tumor y cáncer.

25

15. Un compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el tumor y cáncer se seleccionan entre el grupo que consiste en linfoma, leucemia, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de hígado, melanoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial, mesotelioma, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer oral, cáncer de hueso, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, tumor de trompas de Falopio, tumor de ovario, tumor peritoneal, glioma, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, y mieloma; preferiblemente linfoma, leucemia, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de hígado, melanoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial y mesotelioma;

30

donde la leucemia es preferiblemente leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda o leucemia de linaje mixto;

35

donde el linfoma es preferiblemente linfoma no de Hodgkin, linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma folicular.